

[11] **Patent/Publication Number: JP2000026430A**

[43] **Publication Date: Jan, 25 2000**

---

[54] **2,5,6-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE COMPOUND DERIVATIVE**

[72] **Inventor(s):**

SAITO HIDEJI; ,  
MATSUMOTO TARO; ,  
NAKAMURA TOSHIO; ,

[71] **Assignee/Applicant:**

TAISHO PHARMA CO LTD; ,

[30] **Priority:**

JP Jul, 2 1998 JP1998202744A

[21] **Application Number: JP1998202744A**

[22] **Application Date: Jul, 2 1998**

[51] **Int. Cl.<sup>8</sup>:** A61K0031415 A61K003144 A61K0031495 A61K0031535 C07D023518 C07D040112 C07D040114  
C07D040514 C07D040914

[57] **ABSTRACT**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having a production inhibiting action of a specific interleukin and useful as an anti-inflammatory agent, a treating agent against autoimmune disease, etc., to chronic rheumatism, etc. SOLUTION: This compound derivative is expressed by formula I [R1 is H, a 1-8C alkyl or the like; R2 is a lower alkyl or the like; R3 is H, a 1-10C alkyl or the like; R4 is H, a lower alkyl or the like; X is O or the like], e.g. 6-methoxy-2-phenyl-5-(4-pyridylsulfenyl)benzimidazole. The compound of formula I is obtained by adopting, e.g. a compound (e.g. 3,4-difluoronitrobenzene or the like) of formula II (Y1 and Y2 are each fluorine or the like) as a starting material and performing a reaction with a compound of the formula: R1-OH, reduction of a nitro group and acetylation, then subjecting the resultant compound to nitration, a reaction with a compound of the formula: R2-SH and hydrolysis of an acetamide group, then subjecting the resultant compound to amidation, reduction of a nitro group and a cyclization reaction. The resultant compound exhibits a production inhibitory activity of interleukin-1, etc. COPYRIGHT: (C)2000, JPO&Japio

\* \* \* \* \*

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-26430  
(P2000-26430A)

(43) 公開日 平成12年1月25日 (2000.1.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 235/18		C 0 7 D 235/18	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/415	A E D	A 6 1 K 31/415	4 C 0 8 6
31/44	A B E	31/44	A B E
	A B F		A B F
	A B J		A B J

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-202744

(22) 出願日 平成10年7月2日 (1998.7.2)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 斉藤 秀次

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 松本 太郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(74) 代理人 100086128

弁理士 小林 正明

最終頁に続く

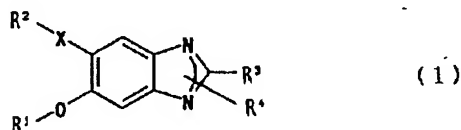
(54) 【発明の名称】 2、5、6-置換ベンズイミダゾール化合物誘導体

(57) 【要約】

【課題】 I L-1、I L-5 或いは I L-6 産生阻害作用を有する有用な抗炎症剤、慢性関節リウマチ等に対する自己免疫疾患治療剤、骨粗鬆症等に対する骨疾患治療剤及び抗アレルギー剤を提供する。

【解決手段】 式 (1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基等を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、低級アルキルフェニル基等を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基等を示し、R<sup>4</sup>は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、式

(2) 或は式 (3)

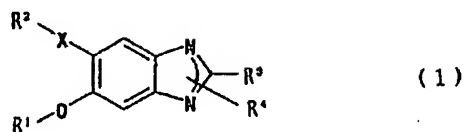
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A (2)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-A (3)

(式 (2) 又は式 (3) において、nは1~5の整数を示し、Aはアルキル基、アルコキシ基等を、YはO、S等を示す) の基を示し、XはO、S等を示す。) で表される2、5、6-置換ベンズイミダゾール化合物誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数4～8個の置換されていてもよいシクロアルキル基、フェニル基或いは1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基、炭素原子数4～8個の置換されていてもよいシクロアルキル基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又はピリジル基、低級アルキルフェニル基、カルボキシアルキルフェニル基、アルキルアミノカルボニルアルキルフェニル基、環状アミノカルボニルアルキルフェニル基、1または2個の窒素原子及び／又は酸素原子及び／又は硫黄原子をヘテロ原子として含むヘテロ環を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、1又は2個の窒素原子で置換されて炭素原子数3～7個のシクロアルキル基又はフェニルアルキル基、カルボキシ基、アラルキル基、1または2個の水酸基で置換されてもよい炭素原子数2～6個のアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、ニトリル基、アミノ基、アセチルアミノ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アセトキシアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基、窒素原子が1または2個の低級アルキル基で置換されてもよい低級アミノアルキル基或いは環状アミノアルキル基が1または2個置換してもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基或いはチエニル基を示し、R<sup>4</sup>は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、式(2)或は式(3)



(式(2)又は式(3)において、nは1～5の整数を示し、Aはアルキル基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、又はアルケニル基、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル基、フェニル基、又はO及び／又はN及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式ヘテロ環基を、YはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、カルボニル基、エステル基、アミド基、又はアミノ基を示す)の基を示し、XはO、S、SO、SO<sub>2</sub>を示す。)で表される2、5、6-置換ベンズイミダゾール化合物誘導体。

【請求項2】 式(1)の化合物において、R<sup>1</sup>が炭素

原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基或いは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は1または2個の窒素原子を含む芳香族複素環を示し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、1または2個の水酸基で置換されてもよい炭素原子数2～6個のアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、ニトリル基、アミノ基、アセチルアミノ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アセトキシアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基、窒素原子が1または2個の低級アルキル基で置換されてもよい低級アミノアルキル基或いは環状アミノアルキル基が1または2個置換してもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基或いはチエニル基を、R<sup>4</sup>は水素原子を示し、XはS、SO或いはSO<sub>2</sub>で示される基である請求項1記載の2、5、6-置換ベンズイミダゾール化合物誘導体。

【請求項3】 式(1)の化合物において、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基或いは1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、低級アルキルフェニル基、カルボキシアルキルフェニル基、アルキルアミノカルボニルアルキルフェニル基或いは環状アミノカルボニルアルキルフェニル基を、R<sup>3</sup>はフェニル基を、R<sup>4</sup>は水素原子を示し、XはS、SO或いはSO<sub>2</sub>で示される基である請求項1記載の2、5、6-置換ベンズイミダゾール化合物誘導体。

【請求項4】 式(1)の化合物において、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基或いは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、カルボキシ基或いは低級アルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基、フェニル基、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基或いはピリジル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、1または2個の窒素原子で置換された炭素原子数3～7個のシクロアルキル基或いはフェニルアルキル基を、R<sup>4</sup>は水素原子を示し、XはS、SO或いはSO<sub>2</sub>で示される基である請求項1記載の2、5、6-置換ベンズイミダゾール化合物誘導体。

【請求項5】 式(1)の化合物において、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいO及び／又はN及び／又はSをヘテロ原子とする単環若しくは二環式複素環基を示し、R<sup>3</sup>：アラルキル基を示し、R<sup>4</sup>は、低級アルキル基、アルコキシ基、又は

$$-(CH_2)_n-A \quad (2) \text{又は}$$

$-(CH_2)_n-Y-A$  (3)

(式中、n、Y及びAは請求項1と同義である。)を示し、XはO、S、SO又はSO<sub>2</sub>を示す、で表される請求項1記載の2、5、6、-置換-ベンズイミダゾール化合物誘導体。

【請求項6】 請求項1～5記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項7】 請求項1～5記載の化合物を有効量含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、サイトカイン類のインターロイキン(IL)-1、IL-5、IL-6産生抑制作用を有し、これらサイトカインに起因する疾患の治療剤、例えば、抗炎症剤、慢性関節リウマチ等に対する自己免疫疾患治療剤、骨粗鬆症等に対する骨疾患治療剤及びアレルギー疾患治療剤として有用な2-アリアル-5-アリアルチオベンズイミダゾール化合物、および該化合物を有効量含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)はシクロオキシゲナーゼ阻害作用によるプロスタグランジン(PG)生合成阻害作用を作用機序とするものであり、解熱・鎮痛・抗炎症作用を主たる薬理作用として各種の炎症性・疼痛性疾患に繁用されてきた。慢性関節リウマチ等に対しては対症療法的な目的でNSAID、原因療法的な目的で免疫調節剤(DMARD)が使用されている。骨粗鬆症は閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類されるが、閉経後骨粗鬆症の原因は、閉経後のエストロゲン喪失が骨吸収を過度に促進することによるものである。閉経後骨粗鬆症に対する第一選択治療剤としてはカルシトニンやエストロゲン等の骨吸収抑制剤が使用されている。アレルギー疾患治療剤は、気管支喘息においてはステロイド剤、β<sub>2</sub>刺激剤、キサンチン製剤、抗アレルギー剤(ヒスタミン、トロンボキサンA<sub>2</sub>、ロイコトリエン等の化学伝達物質の生成、遊離抑制剤或いは拮抗剤)等が使用され、アレルギー性鼻炎においては抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤(ロイコトリエン等の化学伝達物質の遊離抑制剤)、ステロイド剤、抗コリン剤等が使用され、アトピー性皮膚炎においてはステロイド剤、非ステロイド系消炎外用剤、抗アレルギー剤(ヒスタミン、トロンボキサンA<sub>2</sub>、ロイコトリエン等の化学伝達物質の生成、遊離抑制剤或いは拮抗剤)等が使用されている。

【0003】

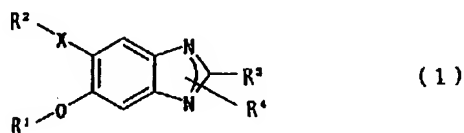
【発明が解決しようとする課題】従来のNSAIDはその作用機序から胃潰瘍等の消化管障害を惹起し、長期の連続使用において問題点を有している。また、DMARDは未だ薬効と副作用の分離が十分ではない。更に、閉経後骨粗鬆症の治療剤として使用されるカルシトニンは

筋肉注射による投与に限られることや耐性化しやすいという問題が上げられる。一方、エストロジェンは乳ガン、子宮内膜ガンの発生率の増加が問題となっている。近年、免疫担当細胞が産生するサイトカインと総称される活性物質が見い出されてきている。その中でIL-1、IL-6、腫瘍壊死因子等は炎症性サイトカインと呼ばれ、PGの代謝産生系であるアラキドン酸代謝系の活性化、白血球の遊走、急性期蛋白の誘導等炎症メディエーターとしての多彩な働きが解明されてきおり、これら炎症性サイトカインの産生阻害剤は従来とは異なった作用機序による新世代の抗炎症剤、慢性関節リウマチ等に対する自己免疫疾患治療剤として期待されている。更にIL-1やIL-6は、破骨細胞形成促進因子としても知られており、その産生抑制剤は閉経後骨粗鬆症治療剤として期待されている。しかしながら、IL-1、IL-6産生阻害作用を有する、有用な抗炎症剤、慢性関節リウマチ等に対する自己免疫疾患治療剤及び骨粗鬆症等に対する骨疾患治療剤は見いだされていない。アレルギー疾患においては、近年重要視されるようになったのがLAR(遅発型アレルギー反応)である。LARの本体は好酸球性炎症であり、Tリンパ球から産生されるIL-5等のサイトカインが重要な役割を果たしている。ステロイド剤や免疫抑制剤はこれらサイトカインの産生に対して抑制作用を示すことが知られているが、両薬剤はそれ以外の生理作用から、ステロイド剤では副腎萎縮、浮腫、胃潰瘍、満月顔等の副作用の発現、免疫抑制剤では感染症、肝・腎障害、血液障害等の副作用の発現が問題となっている。したがって、Tリンパ球から産生されるIL-5等のサイトカインの産生を選択的に抑制する物質を提供することはステロイド剤や免疫抑制剤に見られる副作用が軽減された有用な抗アレルギー剤となりうる。

【0004】

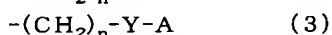
【課題を解決するための手段】本発明者らは、IL-1、IL-5或いはIL-6産生阻害作用を有する有用な抗炎症剤、慢性関節リウマチ等に対する自己免疫疾患治療剤、骨粗鬆症等に対する骨疾患治療剤及び抗アレルギー剤を提供することを目的に鋭意検討した結果、下記の2、5、6-置換-ベンズイミダゾール化合物が目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、式(1)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数4～8個の置換されていてもよいシクロアルキル基、フェニル基或いは1～3個のハロゲン原

子で置換されたフェニル基を示し、 $R^2$ は低級アルキル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基、炭素原子数4～8個の置換されていてもよいシクロアルキル基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又はピリジル基、低級アルキルフェニル基、カルボキシアルキルフェニル基、アルキルアミノカルボニルアルキルフェニル基、環状アミノカルボニルアルキルフェニル基、1または2個の窒素原子及び／又は酸素原子及び／又は硫黄原子をヘテロ原子として含むヘテロ環を示し、 $R^3$ は水素原子、炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、1又は2個の窒素原子で置換されて炭素原子数3～7個のシクロアルキル基又はフェニルアルキル基、カルボキシ基、アラルキル基、1または2個の水酸基で置換されてもよい炭素原子数2～6個のアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、ニトリル基、アミノ基、アセチルアミノ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アセトキシアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基、窒素原子が1または2個の低級アルキル基で置換されてもよい低級アミノアルキル基或いは環状アミノアルキル基が1または2個置換してもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基或いはチエニル基を示し、 $R^4$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、式(2)或は式(3)



(式(2)又は式(3)において、 $n$ は1～5の整数を示し、 $A$ はアルキル基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、又はアルケニル基、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル基、フェニル基、又は $O$ 及び／又は $N$ 及び／又は $S$ をヘテロ原子とする単環若しくは二環式複素環基を、 $Y$ は $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、カルボニル基、エステル基、アミド基又はアミノ基を示す)の基を示し、 $X$ は $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ で示される基である。)で表される2、5、6-置換-ベンズイミダゾール化合物誘導体を提供する。

【0005】さらに本発明は、上記式(1)において、 $R^1$ は炭素原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基或いは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、 $R^2$ は1または2個の窒素原子を含む芳香族複素環を示し、 $R^3$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、1または2個の水酸基で置換されてもよい炭素原子数2～6個のアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、ニトリル基、アミノ基、アセチルアミノ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アセトキシアルキ

ル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基、窒素原子が1または2個の低級アルキル基で置換されてもよい低級アミノアルキル基或いは環状アミノアルキル基が1または2個置換してもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基或いはチエニル基を示し、 $X$ は $S$ 、 $SO$ 或いは $SO_2$ で示される基である2、5、6-置換-ベンズイミダゾール化合物誘導体を提供する。

【0006】さらに本発明は、式(1)の化合物において、 $R^1$ は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基或いは1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、 $R^2$ は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、低級アルキルフェニル基、カルボキシアルキルフェニル基、アルキルアミノカルボニルアルキルフェニル基或いは環状アミノカルボニルアルキルフェニル基を、 $R^3$ はフェニル基を示し、 $X$ は $S$ 、 $SO$ 或いは $SO_2$ で示される基である2、5、6-置換-ベンズイミダゾール化合物誘導体を提供する。

【0007】本発明はさらに、式(1)の化合物において、 $R^1$ は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基或いは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、 $R^2$ は低級アルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、カルボキシ基或いは低級アルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基、フェニル基、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基或いはピリジル基を示し、 $R^3$ は水素原子、炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、1または2個の窒素原子で置換された炭素原子数3～7個のシクロアルキル基或いはフェニルアルキル基を、 $R^4$ は水素原子を示し、 $X$ は $S$ 、 $SO$ 或いは $SO_2$ で示される基である2、5、6-置換-ベンズイミダゾール化合物誘導体を提供する。

【0008】本発明はさらに式(1)の化合物において、 $R^1$ は水素原子、低級アルキル基、又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示し、 $R^2$ は置換されていてもよい $O$ 、 $N$ 又は $S$ をヘテロ原子とする単環若しくは二環式複素環基を示し、 $R^3$ ：アラルキル基を示し、 $R^4$ は、低級アルキル基、アルコキシ基、又は



(式中、 $n$ 、 $Y$ 及び $A$ は前記式(2)及び式(3)と同義である。)を示し、 $X$ は $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 又は $SO_2$ を示すで表される2、5、6-置換-ベンズイミダゾール化合物誘導体を提供する。本発明はさらに、上記化合物誘導体の薬学的に許容される塩を提供する。さらに本発明は、上記化合物誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効量含有する医薬組成物を提供する。

【0009】

【発明の実施の形態】前記のハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子或いはヨウ素原子である。R<sup>1</sup>の炭素原子数1～8個のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝鎖状のメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、ノルマルペンチル基、ノルマルヘプチル基、ノルマルオクチル基が挙げられる。本発明において、低級アルキル基という場合には、炭素原子数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の炭素原子数3～8個のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

【0010】R<sup>2</sup>の1または2個の窒素原子、酸素原子及び/または硫黄原子をヘテロ原子として含む芳香族複素環としては、好適なものとして窒素原子及び/又は硫黄原子をヘテロ原子とする単環式又は二環式複素環基、置換された窒素原子及び/又は硫黄原子をヘテロ原子とする単環式又は二環式複素環基が挙げられる。これらのうち、窒素原子及び/又は硫黄原子をヘテロ原子とする単環若しくは二環式複素環基としては、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基などの窒素原子のみを1及至4個含有する5及至6員の単環式複素環基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアジニル基、ジチアジアジニル基などの窒素原子及び硫黄原子を1及至4個含有する5及至6員の単環式複素環基、チエニル基、ジチオリル基、チオピラニル基、ジチエニル基、トリチエニル基などの硫黄原子のみを1及至4個含有する5及至6員の単環式複素環基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、シンノリニル基、キナゾリル基、キノキサリニル基などの含窒素二環式複素環などが好適なものとして挙げ

られる。より具体的に示すと、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、2-ピリミジル基、4-ピリミジル基、5-ピリミジル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、ベンズイミダゾール-2-イル基等が例示される。本発明において、低級アルキル基とは炭素原子数1～5個の直鎖及び分枝状のアルキル基を意味する。炭素原子数1～5個を含む1～10個のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、ノルマルペンチル基、ノルマルオクチル基、ノルマルノニル基等が挙げられる。

【0011】本発明において、R<sup>3</sup>の低級アルコキシ基とは、炭素原子数1～5個の直鎖及び分枝状のアルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、ノルマルプロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ノルマルブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、ノルマルペンチルオキシ基等が挙げられる。R<sup>3</sup>の炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ノルマルプロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ノルマルブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、ノルマルペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。R<sup>3</sup>のアルキルアミノカルボニル基としては、炭素原子数2～6個のアルキルアミノカルボニル基が好適であり、これらは1または2個の水酸基で置換されていてもよい。炭素原子数2～6個のアルキルアミノカルボニル基とは、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ノルマルプロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ノルマルブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ノルマルペンチルアミノカルボニル基、ヒドロキシメチルアミノカルボニル基、2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル基、3-ヒドロキシプロピルアミノカルボニル基、5-ヒドロキシペンチルアミノカルボニル基、1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピルアミノカルボニル基が挙げられる。

【0012】R<sup>3</sup>の低級アセトキシアルキル基としては、1または2個のアセトキシ基で置換されてもよい炭素原子数1～5個の直鎖及び分枝状のアルキル基のことであり、例えば、アセトキシメチル基、2-アセトキシエチル基、3-アセトキシプロピル基、2-アセトキシブチル基、3-アセトキシブチル基、4-アセトキシブチル基、3-アセトキシペンチル基、4-アセトキシペンチル基、5-アセトキシペンチル基、1, 3-ジアセトキシ-2-プロピル基等が例示される。R<sup>3</sup>の低級ヒドロキシアルキル基としては、1または2個の水酸基で置換されてもよい炭素原子数1～5個の直鎖及び分枝状

のアルキル基のことであり、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル基等が例示される。

【0013】 $R^3$ の低級ハロアルキル基とは、ハロゲン原子1~3個で置換された炭素原子数1~5個の直鎖及び分枝状のアルキル基のことであり、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、5-クロロペンチル基等である。 $R^3$ の窒素原子が1または2個の低級アルキル基で置換されてもよい低級アミノアルキル基とは、アミノ基或いは1または2個の低級アルキル基で置換されたアミノ基が置換した炭素原子数1~5個の直鎖及び分枝状のアルキル基のことであり、例えば、アミノメチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、5-アミノペンチル基、N-メチルアミノメチル基、2-(N-メチルアミノ)エチル基、3-(N-メチルアミノ)プロピル基、5-(N-メチルアミノ)ペンチル基、N, N-ジメチルアミノメチル基、2-(N, N-ジメチルアミノ)ペンチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノペンチル基等である。

【0014】 $R^3$ の環状アミノアルキル基としては、例えば、ピロリジノメチル基、2-ピロリジノエチル基、3-ピロリジノプロピル基、5-ピロリジノペンチル基、ピペリジノメチル基、2-ピペリジノエチル基、3-ピペリジノプロピル基、5-ピペリジノペンチル基、モルホリノメチル基、2-モルホリノエチル基、3-モルホリノプロピル基、5-モルホリノペンチル基、ピペラジノメチル基、2-ピペラジノエチル基、3-ピペラジノプロピル基、5-ピペラジノペンチル基、4-メチルピペラジノメチル基、4-ジフェニルメチルピペラジノメチル基等である。 $R^3$ のフリル基としては、2-フリル基、3-フリル基が例示される。 $R^3$ のチエニル基としては、2-チエニル基、3-チエニル基が例示される。 $R^3$ のアラルキル基は、低級アルキル基の末端の水素原子が芳香環と置き換わって形成された基であり、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ピコリル基、フルフリル基、テノイル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、インドリルメチル基、ベンズイミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、イソキノリルメチル基、キノキサリルメチル基等が例示される。

【0015】 $R^4$ が示すアルコキシ基としては、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec

-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルオキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられる。

【0016】Aが示すアルキルとしては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基ウンデカニル基、ドデカニル基、トリデカニル基、テトラデカニル基、ペンタデカニル基等が挙げられる。アシル基としては、フォルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピパロイル基等が挙げられる。カルボキシ基としては、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシブチル基、2-カルボキシブチル基、3-カルボキシブチル基、4-カルボキシブチル基、1-カルボキシペンチル基、2-カルボキシペンチル基、3-カルボキシペンチル基、4-カルボキシペンチル基、5-カルボキシペンチル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基はこれらのアルコキシ基がカルボキシ基のOHと置き換わってエステル形成された基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）を意味する。

【0017】本発明の化合物は、酸との塩を形成する。また、置換基の種類によっては塩基との塩も形成する。本発明には、化合物の製剤学的に許容される塩も包

含され、かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機塩や蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基やメチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチン

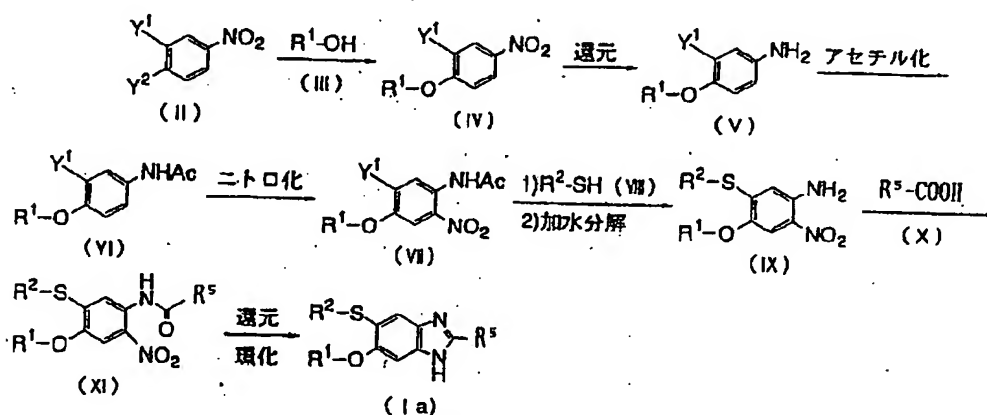
などの有機塩基との塩やアンモニウム塩が挙げられる。また、本発明化合物は、水和物、エタノール和物など各種の溶媒和物や結晶多型の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの物質の全てが含まれる。

【0018】本発明の式(1)に示す化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

(1) 式(1)の化合物において、Xが-S-で示される基である化合物は、例えば、下記の反応式で示す方法によって得ることができる。

【0019】[反応式]

【化3】



【0020】(反応式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同意義であり、 $R^5$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素原子数2~6個のアルコキシカルボニル基、ニトリル基、アセチルアミノ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アセトキシアルキル基或いは低級ハロアルキル基が1または2個置換してもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基或いはチエニル基であり、 $Y^1$ 及び $Y^2$ はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、Zはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基である。)

【0021】以下に前記反応式の詳細な説明を反応順に示す。

(a) 3,4-ジハロニトロベンゼン(II)を出発原料として塩基存在下アルコール化合物(III)を反応させることにより、4-ニトロフェニルエーテル化合物(IV)を得ることができる。

本反応に使用する塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミド等の無機塩基またはトリエチルアミン、ジイソ

プロピルエチルアミン、トリノルマルブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。本反応は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒は、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、ターシャリーブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、石油エーテル、ノルマルヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、水等が挙げられる。本反応においては、銅、酸化銅、ハロゲン化銅、ヨウ化カリウム、トリス{2-(2-メトキシエトキシ)エチル}アミン、塩化テトラノルマルブチルアンモニウム、臭化テトラノルマルブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化トリカブチルメチルアンモニウム等の4級アンモニウム塩、18-クラウン-6エーテル等のクラウンエーテル等を任意に加えることにより反応を加速することもできる。

【0022】(b) 4-ニトロフェニルエーテル化合物(IV)のニトロ基を還元してアミノ基とすることによ



り、4-アミノフェニルエーテル化合物(V)を得ることができる。引続き、4-アミノフェニルエーテル化合物(V)は単離精製することなく、アミノ基をアセチル化することにより、アセトアニリド化合物(VI)を得ることができる。本反応に用いる還元は、ニトロ基を還元してアミノ基とする通常の還元方法でよく、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を触媒として使用する接触還元、鉄や錫を使用する還元、硫化ナトリウム-塩化アンモニウムを使用する還元、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等のアルカリ金属水素化物を使用する還元等が挙げられる。本反応の還元使用する溶媒は、還元方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、ターシャリーブタノール、水、酢酸、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられる。本反応のアセチル化はアニリンをアセチル化する通常の方法でよく、アセチル化剤としては酢酸、塩化アセチル、臭化アセチル、無水酢酸等が挙げられる。本反応のアセチル化は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒は、還元反応に使用した溶媒または、例えば、エチルエーテル、石油エーテル、ノルマルヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、水、酢酸、硫酸等が挙げられる。

【0023】(c) アセトアニリド化合物(VI)をニトロ化することにより、2-ニトロアセトアニリド化合物(VII)を得ることができる。本反応に使用するニトロ化剤は、例えば、発煙硝酸、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、硝酸鉄、硝酸ウレア等が挙げられる。本反応に使用する溶媒は、ニトロ化剤に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、酢酸、無水酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール等が挙げられる。

【0024】(d) 2-ニトロアセトアニリド化合物(VII)に塩基存在下、メルカプタン化合物(VIII)を反応させ、アセトアミド基を反応系内で引続き加水分解することにより、または単離精製後加水分解することにより、ニトロアニリン化合物(IX)を得ることができる。本反応に使用する塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水素化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミド等の無機塩

基またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリノルマルブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等が挙げられる。本反応は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒は、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、ターシャリーブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、石油エーテル、ノルマルヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、水等が挙げられる。本反応においては、銅、酸化銅、ハロゲン化銅、ヨウ化カリウム、トリス{2-(2-メトキシエトキシ)エチル}アミン、塩化テトラノルマルブチルアンモニウム、臭化テトラノルマルブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化トリカブチルメチルアンモニウム等の4級アンモニウム塩、18-クラウン-6エーテル等のクラウンエーテル等を任意に加えることにより反応を加速することもできる。本反応に用いる加水分解は、アミドを塩基性条件或いは酸性条件において加水分解してアミンとする通常の加水分解方法でよく、反応系内で引続き加水分解する場合は塩基性条件が好ましく、塩基性条件で使用する塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ターシャリーブチルオキシカリウム等が挙げられる。また、酸性条件で使用する酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等が挙げられる。本反応の加水分解に使用する溶媒は、加水分解方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ターシャリーブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、蟻酸、酢酸等が挙げられる。

【0025】(e) 5-アリールチオ-4-アルコキシ-2-ニトロアニリン(IX)を出発原料として塩基存在下カルボン酸誘導体(X)を反応させることにより、2-ニトロベンズアミド化合物(XI)を得ることができる。引き続き、2-ニトロベンズアミド化合物(XI)のニトロ基を還元してアミノ基とし、得られるアニリン化合物を環化させることによって、本発明の化合物である5-アリールチオベンズイミダゾール化合物(1a)を得ることができる。本反応に用いるアミド化は、カルボン酸誘導体(X)を活性化して反応させる通常のアミド化方法でよく、例えば、カルボン酸誘導体(X)を塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩素化剤に

より酸塩化物として反応させる方法、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を用いる方法、混合酸無水物とする方法等が挙げられる。本反応のアミド化は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒は、アミド化方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、ターシャリーブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、水等が挙げられる。本反応においては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリノルマルブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を任意に加えることにより反応を加速することもできる。本反応に用いるニトロ基の還元は、ニトロ基を還元してアミノ基とする通常の方法でよく、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を触媒として使用する接触還元、鉄や錫を使用する還元、硫化ナトリウム-塩化アンモニウムを使用する還元、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等のアルカリ金属水素化物を使用する還元等が挙げられる。本反応の還元を使用する溶媒は、還元方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、ターシャリーブタノール、水、酢酸、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられる。本反応に用いる環化反応は、N-アシルオルトジアニリンを分子内縮合させてベンズイミダゾールとする通常用いられる縮合方法でよく、例えば、酢酸、塩酸、スルホン酸誘導体等の酸存在下加熱する方法等が挙げられる。本反応の環化は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等が挙げられる。

【0026】(2) 式(1)で示す本発明の化合物のXが-S-で示される基であり、R<sup>3</sup>が1または2個の低級ヒドロキシアシル基で置換されたフェニル基である化合物は、(1)で得られる本発明の化合物(1a)のR<sup>5</sup>が1または2個の低級アセトキシアルキル基で置

換されたフェニル基である化合物のアセトキシ基を加水分解することによって得ることができる。本反応に用いる加水分解は、アセトキシ基を塩基性条件或いは酸性条件において加水分解して水酸基とする通常の方法でよく、塩基性条件で使用する塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ターシャリーブチルオキシカリウム等が挙げられる。また、酸性条件で使用する酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等が挙げられる。本反応に使用する溶媒は、加水分解方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ターシャリーブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、蟻酸、酢酸等が挙げられる。また、式(1)で示す本発明の化合物のXが-S-で示される基であり、R<sup>3</sup>が1または2個のヒドロキシメチル基で置換されたフェニル基である化合物は、

(1)で得られる本発明の化合物(1a)のR<sup>5</sup>が1または2個のアルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基である化合物のアルコキシカルボニル基を還元してヒドロキシメチル基とすることによっても得ることができる。本反応に使用する還元剤は、エステルを還元してアルコールとする通常用いられる還元剤でよく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。本反応に使用する溶媒は、還元方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、エチルエーテル、石油エーテル、ノルマルヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、水等が挙げられる。

【0027】(3) 式(1)で示す本発明の化合物のXが-SO-または-SO<sub>2</sub>-で示される基である化合物は、本発明の化合物のXが-S-で示される基である化合物を酸化することにより得ることができる。本反応に用いる酸化は、スルフィドを酸化してスルホキシドまたはスルホンとする通常の方法もしくはスルホキシドを酸化してスルホンとする通常の方法でよく、例えば、過酸化水素、ターシャリーブチルヒドロペルオキシド、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、亜臭素酸ナトリウム、過ヨードベンゼン等を使用する方法が挙げられる。本反応に使用する溶媒は、酸化方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジ

メトキシエタン、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、エチルエーテル、石油エーテル、ノルマルヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、水等が挙げられる。

【0028】(4) 式(1)で示す本発明の化合物のXが-SO-で示される基であり、R<sup>3</sup>がアミノ基或いはカルボキシ基で置換されたフェニル基である化合物は、本発明の化合物のR<sup>3</sup>がアセチルアミノ基或いはアルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基である化合物を加水分解することによって得ることができる。本反応に用いる加水分解は、エステル或いはアミドを塩基性条件或いは酸性条件において加水分解してカルボン酸或いはアミンとする通常の加水分解方法でよく、塩基性条件で使用する塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ターシャリーブチルオキシカリウム等が挙げられる。また、酸性条件で使用する酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等が挙げられる。本反応に使用する溶媒は、加水分解方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ターシャリーブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、蟻酸、酢酸等が挙げられる。

【0029】(5) 式(1)で示す本発明の化合物のXが-SO-で示される基であり、R<sup>3</sup>が窒素原子が1または2個の低級アルキル基で置換されてもよい低級アミノアルキル基或いは環状アミノアルキル基で置換されたフェニル基である化合物は、本発明の化合物のXが-SO-で示される基であり、R<sup>3</sup>が低級ヒドロキシアルキル基で置換されたフェニル基である化合物の水酸基をアミノ化することによって得ることができる。本反応に用いるアミノ化としては、水酸基を脱離基に変換した後にアミノ化する方法が挙げられる。脱離基としては、ハロゲン、スルホネート等が挙げられ、使用する試薬は、ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン、四臭化炭素、臭化水素等が挙げられ、スルホネート化剤としては、例えば、塩化メシル、塩化トシル、塩化メタンスルホニル等が挙げられ

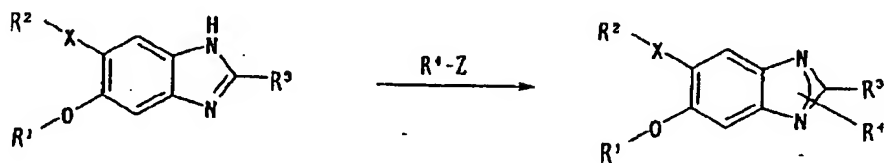
る。本反応は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒は、アミノ化方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、エチルエーテル、石油エーテル、ノルマルヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。本反応においては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリノルマルブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を任意に加えることにより反応を加速することもできる。

【0030】(6) 式(1)で示す本発明の化合物のXが-SO-で示される基であり、R<sup>3</sup>が1または2個の水酸基で置換されてもよい炭素原子数2~6個のアルキルアミノカルボニル基或いはカルバモイル基で置換されたフェニル基である化合物は、本発明の化合物のXが-SO-で示される基であり、R<sup>3</sup>がメトキシカルボニル基で置換されたフェニル基である化合物にアミンを反応させることによって得ることができる。本反応に用いるアミド化は、エステルをアミドに変換する通常の方法でよく、例えば、エステルとアミンの混合物を加熱する方法、アミンをナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ノルマルブチルリチウム等の塩基によって活性化した後にエステルと反応させる方法等が挙げられる。本反応に使用する溶媒は、アミド化方法に応じて任意に選択するのが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、水等が挙げられる。

【0031】(7) 式(1)に示す本発明の化合物において、R<sup>4</sup>が水素原子以外である化合物の製造法を次に示す。

【0032】

【化4】



【0033】(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及びXは前記に意味を有し、Zはハロゲン原子を意味する。)

本発明化合物は、反応対応量のベンズイミダゾール化合

物と、ハライド化合物とをジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエーテル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチ

ルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジンなどの溶媒中、塩基性下撹拌しながら反応させることにより行うことができる。本反応で用いる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミドなどの無機塩基、またはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基が挙げられる。本発明化合物は、上記製造法の他、その構造の特徴を勘案して種々の常法、特に参考例記載の手法やその変法を適用して製造することもできる。このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、各種溶媒和化合物などとして単離され、精製される本発明化合物の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することができる。単離精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の科学操作を適用して行われる。

【0034】式(1)で示される化合物や製剤学的に許容されるその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤等に調整され、経口的又は非経口的に投与される。投与量は症状、投与対象の年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人につき1日につき1~1000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるかまたは成人1日につき1mg~500mgの範囲で、1日1回~数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。本発明化合物による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体生成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化及び/又は溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースフタレートなどの胃溶性或いは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化及び/又は溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性的乳濁剤、溶液剤、懸濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、(例えば、ラクトース)、可溶化及び/又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0035】

【発明の効果】本発明の化合物(1)は、IL-1、IL-5、IL-6に起因する疾患の治療剤、例えば、抗炎症剤、慢性関節リウマチ等に対する自己免疫疾患治療剤、骨粗鬆症等に対する骨疾患治療剤及び抗アレルギー剤として有用である。以下に試験例を示して本発明をより具体的に説明する。

#### 【0036】試験例1

##### IL-5産生抑制作用

【試験方法】マウスTh2クローンは、D10.G4.1細胞(ATCC社)を牛胎児血清10%、ペニシリン100U/ml、ストレプトマイシン100μg/ml、ヘビリン酸ナトリウム1mM、L-グルタミン2mM及びβ-メルカプトエタノール0.05mMを加えたRPMI-1640培地(ギブコ社)に浮遊させて細胞数を $2 \times 10^5$  cells/mlに調製した。抗原提示細胞は、C3/HeNマウス(8週齢、雌)の脾臓細胞をRPMI-1640培地(ギブコ社)に浮遊させ、マイトマイシン $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ と共に37℃で30分間インキュベート後、前記培地溶液で3回洗浄して細胞数を $1 \times 10^6$  cells/mlに調製した。また、検体は検体をエタノールで溶解後、エタノールの最終濃度が0.03%になるように上記培地溶液で希釈することにより調製した。調製したD10.G4.1細胞及び抗原提示細胞の細胞浮遊液を各々100μl、ConA(シグマ社)400μg/ml及び被験化合物(本発明の化合物)の上記培地溶液を各々10μlをV底96穴プレート(日本インターメッド社製)に添加し、5%C

O<sub>2</sub>インキュベーターで37℃、48時間培養した。培養後、細胞上清液中でIL-5 (pg/ml) をELISAキット (ENDOGEN社) で測定し、その産生抑制率 (%) を算出した (被験化合物の濃度を0に調整したものをコントロールとした)。結果を表1に示す。

[産生抑制率 (%) = (1 - T/C) × 100 : Tは被験化合物の各濃度におけるIL-5産生量、CはコントロールのIL-5産生量]

表1 IL-5産生抑制作用

被験化合物 (製造例番号)	濃度 (μg/ml)	IL-5 (産生抑制率 : %)
34	0.3	73
35	0.3	55
37	0.3	53
38	0.1	58
40	0.3	76
41	0.3	71
46	0.3	75
52	0.1	52
53	0.3	61
60	1	70
63	1	82
72	0.3	76
81	1	68 (M-24)
107	1	57 (M-23)

【0038】

表2

IC <sub>50</sub> (μM)			
製造例	D10	製造例	D10
116	4.9	117	1.0
118	2.3	119	0.7
120	3.4	121	2.6
122	2.3	123	3.4
124	N. E	125	4.2
126	N. E	127	2.1
128	N. E	129	1.9
130	4.1	131	2.5
133	1.6	133	1.8
135	3.0	135	2.5
		137	6.0

注 : N. E : not effect

【0039】試験例2

IL-1β及びIL-6産生抑制作用

[試験方法及び結果] ヒト末梢血単核球はConA刺激することにより、IL-1β及びIL-6を産生する。ConAと同時に被験化合物 (本発明の化合物) を添加することにより、産生された細胞上清液中のIL-1β及びIL-6をELISAキットで測定し、被験化合物の産生抑制率 (%) を算出した (被験化合物の濃度を0

表2は、産生抑制率 (%) からIC<sub>50</sub>値 (M) を求めた値である。なお被験化合物の濃度は3μg/ml、1μg/ml及び0.3μg/mlの3濃度として算出した。(被験化合物の濃度を0に調整したものをコントロールとした)。

[結果] 試験結果を表1及び表2に示す。

【0037】

に調整したものをコントロールとした)。その結果、製造例35、36、40及び45の方法で製造した本発明の化合物は、0.3μg/mlの濃度において36~64%のIL-1β産生抑制作用を示した。また、製造例34、36、40及び45の方法で製造した本発明の化合物は、0.3μg/mlの濃度において55~93%のIL-6産生抑制作用を示した。

[産生抑制率 (%) = (1 - T/C) × 100 : Tは被

酸化合物の各濃度における I L-1  $\beta$  及び I L-6 産生量、C はコントロールの I L-1  $\beta$  及び I L-6 産生量]

【0040】以下に製造例を示して本発明をより具体的に説明する。

#### 製造例 1

6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

1) 5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド

60%水素化ナトリウム 32.0 g (0.801 mol) をメタノール 530 ml に加えて溶液とし、氷冷下 3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 85.0 g (0.534 mol) を 0.5 時間かけて加え、更に室温にて 2 時間撹拌した。その後、反応液に水 500 ml を加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶に鉄粉 237.0 g (4.24 mol) を加えて混合物とし、1 規定塩化アンモニウム水溶液 160 ml (0.16 mol) を加え、85℃にて 50 分間加熱撹拌した。反応液を 50℃まで冷却後、酢酸エチル 500 ml を加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液に室温にてトリエチルアミン 53.6 g (0.53 mol) を加え、無水酢酸 54.1 g (0.53 mol) を 20 分間かけて加え、更に 20 分間撹拌した。その後、反応液を水及び飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸 530 ml に加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸 33.4 g (0.53 mol) を 20 分間かけて加え、更に 20 分間撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水 750 ml を加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶の 5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド 104 g (85%) を得た。

m. p. 166~168℃.

【0041】2) 4-メトキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン

5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド 53.5 g (0.181 mol) 及び 4-メルカプトピリジン 24.1 g (0.217 mol) をイソプロパノール 360 ml に加えて懸濁液とし、6.8 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 ml (0.682 mol) を加え、60℃にて 3 時間加熱撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水 500 ml を加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して橙色結晶の 4-メトキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン 44.8 g (72%) を得た。

m. p. 199~201℃.

【0042】3) 6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール (本発明の化合物：製造例 1)

4-メトキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン 4 g (0.0144 mol) 及びピリジン 1.22 ml をクロロホルム 47 ml に加えて溶液とし、撹拌下 60℃にてベンゾイルクロリド 2.13 g (0.0151 mol) を加え、60℃のまま更に 4 時間撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムにて原点成分を除去して黄色油状物質 0.500 g を得た。得られた黄色油状物質を酢酸 2.6 ml に溶解し、鉄粉 0.440 g (0.00786 mol) を加えて懸濁液とし、85℃にて 30 分間撹拌した。その後、110℃に昇温して更に 2 時間撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、酢酸 20 ml を加え、セライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 20 ml を加え、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の 6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール 0.260 g (6%) を得た。

m. p. 219~220℃

#### 【0043】製造例 2~6

2-アリール-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール化合物

製造例 1-3) で用いたベンゾイルクロリドの代わりに 4-メトキシベンゾイルクロリド、4-ヒドロキシベンゾイルクロリド、4-クロロベンゾイルクロリド、4-メトキシカルボニルベンゾイルクロリドまたは 4-ピリジニカルボニルクロリドを用い、製造例 1-3) の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、表 2 の製造例 2~6 に示す 2-アリール-5-(4-ピリジルスルフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール化合物を得た。

#### 【0044】製造例 7

6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

1) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム 37.7 g (0.943 mol) をテトラヒドロフラン 1600 ml に加えて懸濁液とし、室温にてシクロヘキサノール 94.4 g (0.943 mol) を加え、1 時間撹拌した。次に 3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 100 g (0.629 mol) を 1.5 時間かけて加え、更に 2.5 時間撹拌した。その後、反応液をノルマルヘキサンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ノルマルヘキサン：酢酸エチル=50:1) で精製して黄色結晶の

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン125.8g(84%)を得た。

m. p. 44~45℃.

【0045】2) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン78.9g(0.330mol)に鉄粉82.9g

(1.484mol)を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液140ml(0.099mol)を加え、85℃にて3.5時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸エチル200mlを加え、不溶物をセライト濾した。得られた濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソプロパノール330mlを加えて溶液とし、氷冷下無水酢酸40.4g(0.396mol)を加え、室温にて0.5時間攪拌した。その後、反応液に水500mlを加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド61.8g(74.5%)を得た。

m. p. 123.5~124.5℃.

【0046】3) 4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド54.5g(0.217mol)を酢酸220mlに加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸14.3g(0.227mol)を15分間かけて加え、更に5分間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水300mlを加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して黄色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド58.7g(92%)を得た。

m. p. 120~121.5℃.

【0047】4) 4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン

4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド53.5g(0.181mol)及び4-メルカプトピリジン24.1g(0.217mol)をイソプロピルアルコール360mlに加えて懸濁液とし、6規定水酸化ナトリウム水溶液73ml(0.433mol)を加え、60℃にて1時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水500mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して橙色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン44.8g(72%)を得た。

m. p. 87~89℃.

【0048】5) 6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール(本発明の化合物:製造例7)

4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン1.66g(0.00480mol)及びトリエチルアミン0.000790g(0.00720mol)をクロロホルム15mlに加えて溶液とし、攪拌下室温にてベンゾイルクロリド1.01g(0.00720mol)を加え、2時間攪拌した。その後、反応液を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムにて原点成分を除去して黄色油状物質3.97gを得た。得られた黄色油状物質を酢酸10mlに溶解し、鉄粉1.61g(0.0288mol)を加えて懸濁液とし、85℃にて30分間攪拌した。その後、110℃に昇温して更に2時間攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、80mlの酢酸を加え、セライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル80mlを加え、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール0.20g(2%)を得た。

m. p. 138~139℃.

【0049】製造例8~26

2-アリール-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール化合物(製造例7-5)で用いたベンゾイルクロリドの代わりに4-メトキシベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド、3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシベンゾイルクロリド、4-クロロベンゾイルクロリド、2,4-ジクロロベンゾイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、4-フェニルベンゾイルクロリド、4-シアノベンゾイルクロリド、4-メトキシカルボニルベンゾイルクロリド、3-(アセトキシメチル)ベンゾイルクロリド、3,4-ジ(アセトキシメチル)ベンゾイルクロリド、4-アセトアミドベンゾイルクロリド、4-ピリジニルカルボニルクロリド、2-フロイルクロリドまたは2-テノイルクロリドを用い、製造例7-5)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、表3、表4及び表5の製造例8~26に示す2-アリール-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール化合物を得た。

【0050】製造例27

2-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

1) 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-フル



オロニトロベンゼン

2, 4-ジフルオロフェノール 42 g (0.396 mol) 及び水酸化ナトリウム 15.8 g (0.396 mol) を水 775 ml に加えて溶液とし、3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 51.5 g (0.264 mol) を加え、2 時間加熱還流した。その後、反応液を室温に戻し、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色結晶の 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-フルオロニトロベンゼン 56.2 g (83%) を得た。  
m. p. 40.5~41.5℃.

【0051】2) 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-フルオロアセトアニリド

4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-フルオロニトロベンゼン 64 g (0.239 mol) に鉄粉 60 g (1.07 mol) を加えて混合物とし、1 規定塩化アンモニウム水溶液 71 ml (0.0717 mol) を加え、85℃で 1 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、イソプロパノール 360 ml を加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液に無水酢酸 29.7 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。その後、反応液に水 1000 ml を加え、析出物を濾取した。これを水及びノルマルヘキササンで洗浄し、乾燥して無色結晶の 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-フルオロアセトアニリド 65.5 g (98%) を得た。

m. p. 117~118℃.

【0052】3) 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド

4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-フルオロアセトアニリド 65 g (0.231 mol) を酢酸 230 ml に溶解し、60℃で攪拌下発煙硝酸 16 g (0.254 mol) を徐々に加え、1 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水 800 ml を加え、析出物を濾取した。これを水で洗浄し、乾燥して黄色結晶の 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 66.0 g (88%) を得た。

m. p. 130.5~132℃.

【0053】4) 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-ピリジルスルフェニル)-2-ニトロアニリン

4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 8.7 g (0.0267 mol) 及び 4-メルカプトピリジン 3.3 g (0.0297 mol) をイソプロパノール 90 ml に加えて懸濁液とし、6.25 規定水酸化ナトリウム水溶液 12 ml を加え、60℃で 4 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水 90 ml を加え、析出物を濾取した。これを水で洗浄し、乾燥して黄色結晶の 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-ニトロ-5-(4-ピリジル

スルフェニル) アニリン 9.1 g (99%) を得た。

m. p. 224~226℃.

【0054】5) 2-(4-クロロフェニル)-6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例 27)

4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル) アニリン 9.0 g (0.0240 mol) 及びピリジン 40 ml をクロホルム 80 ml に加えて溶液とし、攪拌下 60℃にて 4-クロロベンゾイルクロリド 4.61 g (0.0264 mol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムにて原点成分を除去して黄色油状物質 9.07 g を得た。得られた黄色油状物質を酢酸 50 ml に溶解し、鉄粉 5.90 g (0.105 mol) を加えて懸濁液とし、85℃にて 30 分間攪拌した。その後、110℃に昇温して更に 3 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸 400 ml を加え、セライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 400 ml を加え、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の 2-(4-クロロフェニル)-6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール 5.12 g (47%) を得た。  
m. p. 204~205℃.

【0055】製造例 28

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール

製造例 27-5) で用いた 4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに 4-メトキシカルボニルベンゾイルクロリドを用い、製造例 27-5) の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 223~225℃ (酢酸エチルにて再結晶) .

【0056】製造例 29

6-ノルマルヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール

1) 3-フルオロ-4-ノルマルヘキシルオキシアセトアニリド

60%水素化ナトリウム 7.6 g (0.188 mol) をジメチルホルムアミド 180 ml に加えて懸濁液とし、室温にてノルマルヘキサノール 19.2 g (0.188 mol) を加え、3 時間攪拌した。次に 3, 4-ジ



フルオロニトロベンゼン 25 g (0.157 mol) を徐々に加え、更に 4 時間攪拌した。その後、反応液をノルマルヘキサンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ノルマルヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1）で精製して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶に鉄粉 8 g (0.157 mol) を加えて混合物とし、1 規定塩化アンモニウム水溶液 47.1 ml (0.047 mol) を加え、85℃にて 1.5 時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸エチル 100 ml を加え、不溶物をセライト濾去した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソプロパノール 157 ml を加えて溶液とし、氷冷下無水酢酸 17.6 g (0.173 mol) を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。その後、反応液に水 250 ml を加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶をジクロロメタン-ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の 3-フルオロ-4-ノルマルヘキシルオキシアセトアニド 44.3 g (93%) を得た。

m. p. 105.5 ~ 107.5℃.

【0057】2) 5-フルオロ-4-ノルマルヘキシルオキシ-2-ニトロアセトアニド

製造例 7-3) で用いた 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニドの代わりに 3-フルオロ-4-ノルマルヘキシルオキシアセトアニドを用い、製造例 7-2) の方法に準拠してニトロ化することにより、5-フルオロ-4-ノルマルヘキシルオキシ-2-ニトロアセトアニドを得た。

m. p. 88.5 ~ 89℃ (ジクロロメタン-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0058】3) 4-ノルマルヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル) アニリン

製造例 7-4) で用いた 4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニドの代わりに 5-フルオロ-4-ノルマルヘキシルオキシ-2-ニトロアセトアニドを用い、製造例 7-3) の方法に準拠してチオエーテル化することにより、4-ノルマルヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル) アニリンを得た。

m. p. 144.5 ~ 145.5℃ (イソプロピルアルコール-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0059】4) 6-ノルマルヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール (本発明の化合物：製造例 29)

4-ノルマルヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル) アニリン 2.0 g (0.00576 mol) 及びトリエチルアミン 0.0014 g (0.0126 mol) をクロロホルム 18 ml に加えて溶液とし、攪拌下室温にてベンゾイルクロリド 0.8

9 g (0.00633 mol) を加え、24 時間攪拌した。その後、反応液を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムにて原点成分を除去して黄色油状物質 0.830 g を得た。得られた黄色油状物質を酢酸 4 ml に溶解し、鉄粉 0.670 g (0.0120 mol) を加えて懸濁液とし、85℃にて 20 分間攪拌した。その後、110℃に昇温して更に 4 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸 30 ml を加え、セライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 30 ml を加え、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の 6-ノルマルヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール 0.184 g (8%) を得た。

m. p. 152 ~ 153℃.

【0060】製造例 30

6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール

水素化リチウムアルミニウム 0.3 g (0.00780 mol) をテトラヒドロフラン 30 ml に加えて懸濁液とし、攪拌下 0℃にて製造例 20) の方法で得た 6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール 3.0 g (0.00650 mol) を加え、2 時間攪拌した。その後、飽和硫酸ナトリウム水溶液 20 ml を加え、無水硫酸マグネシウムで濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の 6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール 2.2 g (77%) を得た。

m. p. 248 ~ 250℃.

【0061】製造例 31

6-シクロヘキシルオキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール

製造例 21) の方法で得た 2-(3-アセトキシメチルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル) ベンズイミダゾール 0.43 g (0.00900 mol) をエタノール 2 ml に加えて溶液とし、攪拌下室温にて 3 規定水酸化カリウム水溶液 0.5 ml (0.00135 mol) を加え、1 時間攪拌した。その後、反応液に水 5 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチ

ル)にて精製して無色油状物質の6-シクロヘキシルオキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール0.18g(46%)を得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10~1.82(m, 10H)、4.18(m, 1H)、4.76(s, 2H)、6.94(br. d, 2H)、7.10(br. s, 1H)、7.37(br. s, 2H)、7.64(br. s, 1H)、7.88(br. s, 1H)、8.10(br. s, 1H)、8.21(br. s, 2H)。

#### 【0062】製造例32

6-シクロヘキシルオキシ-2-{3, 4-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル}-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例31で用いた2-(3-アセトキシメチルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールの代わりに製造例22の方法で得た6-シクロヘキシルオキシ-2-(3, 4-ジ(アセトキシメチル)フェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを用い、製造例31の方法に準拠して加水分解することにより、6-シクロヘキシルオキシ-2-{3, 4-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル}-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 256~258℃(メタノール-酢酸エチルにて再結晶)。

#### 【0063】製造例33

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例30で用いた6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールの代わりに製造例28の方法で得た6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを用い、製造例30の方法に準拠して還元することにより、6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 253~255℃(メタノール-酢酸エチルにて再結晶)。

#### 【0064】製造例34

6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例1-3の方法で得た6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール0.05g(0.000150mol)をクロロホルム1.5mlに加えて溶液とし、攪拌下0℃にてメタ

クロロ過安息香酸0.028g(0.000160mol)を徐々に加え、30分間攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール0.028g(53%)を得た。

m. p. 233~235℃。

#### 【0065】製造例35~63

2-アリール-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール化合物製造例34で用いた6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールの代わりに製造例2~20の方法で得た6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-(4-アセトキシフェニル)-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-メトキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-メトキシ-2-(4-ピリジル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(3-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-(4-クロロフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-(4-ピフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

ル、2-(4-シアノフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、製造例23~27の方法で得た2-(4-アセチルアミノフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ピリジル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(2-フリル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(2-チエニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、製造例29~33の方法で得た6-ノルマルヘキシルオキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-(3,4-ジヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを用い、製造例34の方法に準拠して酸化し、表5、表6及び表7の製造例35~63に示す2-アリール-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール化合物を得た。

#### 【0066】製造例64

6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルホニル)ベンズイミダゾール

製造例1-3の方法で得た6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール0.15g(0.000450mol)をクロロホルム2mlに加えて溶液とし、攪拌下0℃にてメタクロロ過安息香酸0.164g(0.000944mol)を徐々に加え、30分間攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の6-メトキシ-2-フェニル-5-(4-ピリジルスルホニル)ベンズイミダゾール0.109g(66%)を得た。

m. p. 262~264℃.

#### 【0067】製造例65

2-(4-カルボキシフェニル)-6-メトキシ-5-

(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール  
製造例38で得られた6-メトキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.11g(0.000270mol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、攪拌下6.25規定水酸化ナトリウム水溶液0.1mlを加えて1時間攪拌した。その後、反応液に5mlの水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液に0.5規定塩酸水溶液1.3mlを加えて中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の2-(4-カルボキシフェニル)-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.055g(52%)を得た。

m. p. 300℃以上。

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.93(s, 3H)、7.65~7.78(m, 3H)、8.02~8.18(m, 3H)、8.18~8.32(m, 2H)、8.69~8.76(m, 2H)、9.79(br. s, 1H)、13.32(br. s, 1H)。

#### 【0068】製造例66

2-(4-アミノフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

製造例54で得られた2-(4-N-アセチルアミノフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.34g

(0.000720mol)を3規定塩酸水溶液10mlに溶解し、80℃で30分間攪拌した。その後、反応液に6.25規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製して無色油状物質の2-(4-アミノフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.3g(96%)を得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20~2.10(m, 10H)、3.80~4.05(m, 2H)、4.28~4.40(m, 1H)、6.73(d, 2H, J=8.5Hz)、7.20(s, 1H)、7.68(d, 2H, J=5.5Hz)、7.90(d, 2H, J=8.5Hz)、8.11(s, 1H)、8.65(d, 2H, J=5.5Hz)。

#### 【0069】製造例67

6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-N-メチルアミノメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)

ル) ベンズイミダゾール

製造例60で得られた6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.5g(0.00112mol)をジメチルホルムアミド12mlに加えて溶液とし、攪拌下0℃にて塩化チオニル0.086ml(0.00118mol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。その後、反応液にトルエン5mlを加え、減圧下トルエン及び未反応の塩化チオニルを除去した。得られた残渣にジオキサン12mlを加え、攪拌下メチルアミンガスを50ml吹き込み、室温で1時間攪拌した。その後、反応液に水20mlを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して無色油状物質の6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-N-メチルアミノメチルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.36g(70%)を得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10~2.19(m, 10H)、2.49(s, 3H)、3.83(s, 2H)、4.37(br. s, 1H)、7.41~7.50(m, 2H)、7.70(br. d, 2H)、7.88~8.17(m, 2H)、8.67(br. d, 2H)。

#### 【0070】製造例68~72

2-(4-アミノメチルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール化合物

製造例67で用いたメチルアミンガスの代わりにジメチルアミンガス、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジンまたはN-(ジフェニルメチル)ピペラジンをを用い、製造例67の方法に準拠してアミノ化することにより、表7の製造例68~72に示す2-(4-アミノメチルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-

(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール化合物を得た。

#### 【0071】製造例73

6-シクロヘキシルオキシ-2-[4-{N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル}フェニル]-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール  
製造例53で得られた6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.3g(0.000630mol)及び2-エタノールアミン3mlをメタノール3mlに加えて溶液とし、還流下5時間攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水10mlを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、酢酸エチルにて再結晶して無色結晶の6-シクロヘキシルオキシ-2-[4-{N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル}フェニル]-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.210g(66%)を得た。

m. p. 188~191℃.

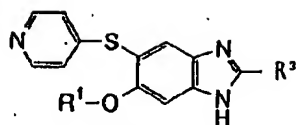
#### 【0072】製造例74

6-シクロヘキシルオキシ-2-{4-N-ジ(ヒドロキシメチル)メチルアミノカルボニルフェニル}-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール  
製造例73で用いた2-エタノールアミンの代わりに1,3-ジヒドロ-2-プロピルアミンを用い、製造例73の方法に準拠してアミノ化することにより、6-シクロヘキシルオキシ-2-{4-N-ジ(ヒドロキシメチル)メチルアミノカルボニルフェニル}-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 249~250℃(酢酸エチルにて再結晶)。  
製造例1~74で得られた化合物の構造、融点およびNMR測定値を表3~表8に示す。

#### 【0073】

#### 【表3】



製造例番号	R¹	R³	融点 (°C)	再結晶溶媒
1	CH₃		219-220	酢酸エチル- n-ヘキサン
2	CH₃		189-190	酢酸エチル- n-ヘキサン
3	CH₃		>300 <sup>*1</sup>	メタノール
4	CH₃		221-222	なし
5	CH₃		測定不能 <sup>*2</sup>	アセトン
6	CH₃		247-248	メタノール
7			138-139	酢酸エチル- n-ヘキサン
8			147-149	酢酸エチル
9			オイル <sup>*3</sup>	—
10			192-193	酢酸エチル
11			158-160	酢酸エチル
12			オイル <sup>*4</sup>	—

\*1:NMR (200MHz, DMSO-d6) δ: 3.87 (s,3H) , 7.01-7.10 (m,2H) , 7.36-7.45 (m,3H) , 7.93 (s,1H) , 8.26-8.33 (m,2H) , 8.47-8.57 (m,2H)

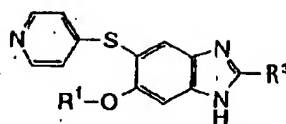
\*2:NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3.85 (s,3H) , 3.96 (s,3H) , 6.92 (br.d, 2H, J=5.4Hz) , 7.25 (s,1H) , 7.86 (s,1H) , 8.10 (d,2H, J=6.2Hz) , 8.18 (d, 2H, J=6.2Hz) , 8.30 (d, 2H, J=6.2Hz)

\*3:NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.19-1.88 (m, 10H) , 3.82 (s,3H) , 4.23 (br.s, 1H) , 6.92-7.84 (m, 8H) , 8.24-8.36 (m, 2H)

\*4:NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.18-2.12 (m, 18H) , 3.90 (s, 3H) , 4.24 (br.s, 1H) , 4.85 (br.s, 1H) , 6.90-6.98 (m, 4H) , 7.45-7.56 (m, 2H) , 7.67 (br.s, 1H) , 8.24-8.33 (m, 2H)

【0074】

【表4】



製造例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 (°C)	再結晶溶媒
13			146-148	酢酸エチル
14			174-176	酢酸エチル
15			オイル <sup>*5</sup>	—
16			211-212	酢酸エチル- n-ヘキサン
17			238-240	酢酸エチル- n-ヘキサン
18			オイル <sup>*6</sup>	—
19			234-236	酢酸エチル
20			166-169	酢酸エチル
21			オイル <sup>*7</sup>	—
22			オイル <sup>*8</sup>	—
23			167-170	酢酸エチル
24			138-141	酢酸エチル- n-ヘキサン

\*5:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05-1.92 (m, 10H), 4.22 (br.s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.79-8.37 (m, 9H)

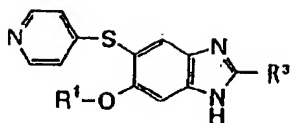
\*6:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.98 (m, 10H), 4.24 (br.s, 1H), 6.85-8.40 (m, 15H)

\*7:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.81 (m, 10H), 2.00 (s, 3H), 4.18 (br.s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.95 (br.d, 2H, J=7Hz), 7.15 (s, 1H), 7.39 (br.d, 2H, J=7Hz), 7.76 (s, 1H), 8.01-8.37 (m, 4H)

\*8:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18-1.90 (m, 10H), 2.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.25 (br.s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.91-8.34 (m, 9H)

【0075】

【表5】

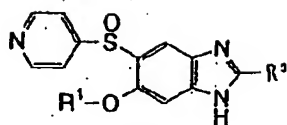


製造例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 (°C)	再結晶溶媒
25			139-140	酢酸エチル
26			245-247	酢酸エチル
27			204-205	なし
28			223-225	メタノール- クロロホルム
29			152-153	酢酸エチル- nヘキサン
30			248-250	酢酸エチル
31			オイル <sup>*9</sup>	—
32			256-258	メタノール- 酢酸エチル
33			253-255	メタノール- 酢酸エチル

\*9:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-1.82 (m, 10H), 4.18 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 6.94 (br.d, 2H), 7.10 (br.s, 1H), 7.37 (br.s, 2H), 7.64 (br.s, 1H), 7.88 (br.s, 1H), 8.10 (br.s, 1H), 8.21 (br.s, 2H)

【0076】

【表6】



製造例番号	R¹	R²	融点.(°C)	再結晶溶媒
34	CH₃		233-235	酢酸エチル- nヘキサン
35	CH₃		259-260	メタノール
36	CH₃		>300 <sup>*10</sup>	メタノール-水
37	CH₃		254-255	テトラヒドロフラン- nヘキサン
38	CH₃		測定不能 <sup>*11</sup>	酢酸エチル- nヘキサン
39	CH₃		278-280	メタノール
40			204-206	酢酸エチル- nヘキサン
41			250-251	酢酸エチル- nヘキサン
42			オイル <sup>*12</sup>	—
43			215-216	酢酸エチル
44			221-223	酢酸エチル
45			202-203	酢酸エチル
46			257-258	酢酸エチル

\*10:NMR (200MHz, DMSO-d6) δ: 3.90 (s, 3H) , 6.82-7.00 (m, 2H) , 7.20 (br.s, 1H) , 7.52-8.02 (m, 5H) , 8.70 (br.s, 2H)

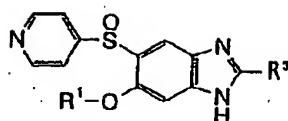
\*11:NMR (200MHz, DMSO-d6) δ: 3.89 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 7.24 (s, 1H) , 7.69 (br.d, 2H, J=5.6Hz) , 7.90 (s, 1H) , 8.12 (d, 2H, J=6.2Hz) , 8.28 (d, 2H, J=6.2Hz) , 8.70 (br.d, 2H, J=5.6Hz)

\*12:NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.20-2.10 (m, 10H) , 3.87 (s, 3H) , 4.36 (br.s, 1H) , 6.96-7.77 (m, 7H) , 8.25 (s, 1H) , 8.61-8.69 (m, 2H) , 11.92 (br.s, 1H)

【0077】

【表7】





製造例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C)	再結晶溶媒
47			235-237	酢酸エチル
48			242-243	酢酸エチル
49			241-243	酢酸エチル- nヘキサン
50			235-237	酢酸エチル- nヘキサン
51			231-232	酢酸エチル
52			269-270	酢酸エチル
53			258-260	酢酸エチル
54			オイル <sup>*13</sup>	—
55			262-264	アセトン- 酢酸エチル
56			206-207	酢酸エチル
57			189-190	酢酸エチル
58			293-294	メタノール
59			155-156	酢酸エチル- nヘキサン
60			178-179	酢酸エチル
61			216-218	酢酸エチル
62			212-214	メタノール- 酢酸エチル

<sup>\*13</sup>:NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.09-2.20 (m, 10H) , 2.08 (s, 3H) , 4.54 (br.s, 1H) , 7.62-8.10 (m, 7H) , 8.58-8.75 (m, 7H) , 10.20 (s, 1H) , 12.94 (br.s, 1H)

【0078】

【表8】

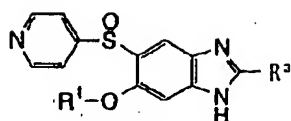


表 7

製造例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点(°C)	再結晶溶媒
63			236-238	メタノール-クロロホルム
64*	CH <sub>3</sub>		262-264	酢酸エチル-nヘキサン
65	CH <sub>3</sub>		>300 <sup>*14</sup>	メタノール
66			オイル <sup>*15</sup>	—
67			オイル <sup>*16</sup>	—
68			188-190	メタノール-酢酸エチル
69			157-159	酢酸エチル
70			138-140	なし
71			168-170	メタノール-トルエン
72			オイル <sup>*17</sup>	—
73			188-191	酢酸エチル
74			249-250	メタノール-酢酸エチル

\*製造例 64 はスルホン体 (4PY-SO<sub>2</sub>-).

\*14:NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.93 (s, 3H), 7.65-7.78 (m, 3H), 8.02-8.18 (m, 3H), 8.18-8.32 (m, 2H), 8.69-8.76 (m, 2H), 9.79 (br.s, 1H), 13.32 (br.s, 1H)

\*15:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-2.10 (m, 10H), 3.80-4.05 (m, 2H), 4.28-4.40 (m, 1H), 6.73 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.20 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, J=5.5Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.5Hz), 8.11 (s, 1H), 8.65 (d, 2H, J=5.5Hz)

\*16:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-2.19 (m, 10H), 2.49 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.37 (br.s, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.70 (br.d, 2H), 7.88-8.17 (m, 2H), 8.67 (br.d, 2H)

\*17:NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-2.68 (m, 18H), 3.55 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.10-7.50 (m, 13H), 7.65 (br.d, 2H), 8.03 (br.d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.64 (br.d, 2H)

【0079】製造例 75

6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-メチル  
スルフェニルベンズイミダゾール

1) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロ  
ベンゼン

60%水素化ナトリウム 37.7 g (0.943 mol)

1) をテトラヒドロフラン 1600 ml に加えて懸濁液

とし、室温にてシクロヘキサノール 94.4 g (0.943 mol) を加え、1 時間攪拌した。次に 3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 100 g (0.629 mol) を 1.5 時間かけて加え、更に 2.5 時間攪拌した。その後、反応液をノルマルヘキサンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ノルマルヘキサン：酢酸エチル＝50：1）で精製して黄色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン12.5 g（84%）を得た。

m. p. 44～45℃.

【0080】2） 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン78.9 g（0.330mol）に鉄粉82.9 g

（1.484mol）を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液140ml（0.099mol）を加え、85℃にて3.5時間加熱撹拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸エチル200mlを加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソプロパノール330mlを加えて溶液とし、氷冷下無水酢酸40.4 g（0.396mol）を加え、室温にて0.5時間撹拌した。その後、反応液に水500mlを加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド61.8 g（74.5%）を得た。

m. p. 123.5～124.5℃.

【0081】3） 4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド54.5 g（0.217mol）を酢酸220mlに加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸14.3 g（0.227mol）を15分間かけて加え、更に5分間撹拌した。その後、反応液を室温に戻し、水300mlを加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して黄色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド58.7 g（92%）を得た。

m. p. 120～121.5℃.

【0082】4） 4-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリン

4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド8.7 g（0.0295mol）及び15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液20.5ml（0.0439mol）をイソプロピルアルコール80mlに加えて懸濁液とし、6.25規定水酸化ナトリウム水溶液8.8ml（0.0152mol）を加え、60℃にて3時間加熱撹拌した。その後、反応液を室温に戻し、水100mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して橙色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリン8.1 g（98%）を得た。

m. p. 134～135℃.

【0083】5） 6-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-フェニルベンズイミダゾール

（本発明の化合物：製造例75）

4-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリン1 g（0.00400mol）をピリジン12mlに加えて溶液とし、撹拌下室温にてベンゾイルクロリド0.646 g（0.00460mol）を加え、2時間撹拌した。その後、反応液に水12mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び3規定塩酸水溶液で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、黄色結晶0.780 gを得た。得られた黄色結晶を酢酸3.6mlに溶解し、鉄粉0.607 g（0.0109mol）を加えて懸濁液とし、85℃にて15分間撹拌した。その後、110℃に昇温して更に1.5時間撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水及び酢酸エチルを10mlづつ加え、セライト濾過し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して粗結晶を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ノルマルヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、エタノール-ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の6-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-フェニルベンズイミダゾール0.371 g（31%）を得た。

m. p. 215.5～216.5℃.

【0084】製造例76

5-（3-クロロフェニルスルフェニル）-6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニルベンズイミダゾール

1） 5-（3-クロロフェニルスルフェニル）-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアニリン

製造例75-3）の方法で得た4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド35.1 g（0.119mol）及び3-クロロチオフェノール18 g（0.124mol）をイソプロピルアルコール350mlに加えて懸濁液とし、6.25規定水酸化ナトリウム水溶液50ml（0.249mol）を加え、60℃にて3.5時間加熱撹拌した。その後、反応液を室温に戻し、水300mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥し、得られた粗結晶をイソプロパノールにて再結晶して橙色結晶の5-（3-クロロフェニルスルフェニル）-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアニリン43.4 g（97%）を得た。

m. p. 120～120.5℃.

【0085】2） 5-（3-クロロフェニルスルフェニル）-6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニルベンズイミダゾール（本発明の化合物：製造例76）

製造例75-5）で用いた4-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに製造例2-1）の方法で得た5-（3-クロロフェニル

ルスルフェニル) - 4 - シクロヘキシルオキシ - 2 - ニトロアニリンを用い、製造例 75 - 5) の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 6 - シクロヘキシルオキシ - 2 - フェニルベンズイミダゾールを得た。

m. p. 179 ~ 181°C (にて再結晶)。

【0086】製造例 77

5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - フェニルベンズイミダゾール

1) 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロニトロベンゼン

2, 4 - ジフルオロフェノール 42 g (0.396 mol) 及び水酸化ナトリウム 15.8 g (0.396 mol) を水 775 ml に加えて溶液とし、3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン 51.5 g (0.264 mol) を加え、2 時間加熱還流した。その後、反応液を室温に戻し、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色結晶の 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロニトロベンゼン 56.2 g (83%) を得た。

m. p. 40.5 ~ 41.5°C.

【0087】2) 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロアセトアニリド

4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロニトロベンゼン 64 g (0.239 mol) に鉄粉 60 g (1.07 mol) を加えて混合物とし、1 規定塩化アンモニウム水溶液 71 ml (0.0717 mol) を加え、85°C で 1 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、イソプロパノール 360 ml を加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液に無水酢酸 29.7 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。その後、反応液に水 1000 ml を加え、析出物を濾取した。これを水及びノルマルヘキサンで洗浄し、乾燥して無色結晶の 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロアセトアニリド 65.5 g (98%) を得た。

m. p. 117 ~ 118°C.

【0088】3) 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロアセトアニリド

4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - フルオロアセトアニリド 65 g (0.231 mol) を酢酸 230 ml に溶解し、60°C で攪拌下発煙硝酸 16 g (0.254 mol) を徐々に加え、1 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水 800 ml を加え、析出物を濾取した。これを水で洗浄し、乾燥して黄色結晶の 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロアセトアニリド 66.0 g (88%) を得た。

m. p. 130.5 ~ 132°C.

【0089】4) 5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - ニ

トロアニリン

4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロアセトアニリド 3 g (0.0114 mol) 及び 3 - クロロチオフェノール 1.8 g (0.0125 mol) をイソプロパノール 37 ml に加えて懸濁液とし、6.25 規定水酸化ナトリウム水溶液 4.1 ml (0.023 mol) を加え、60°C で 1 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水 20 ml を加え、析出物を濾取した。これを水で洗浄し、得られた粗結晶を酢酸エチル - ノルマルヘキサンにて再結晶して橙色結晶の 5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - ニトロアニリン 4.03 g (86%) を得た。

m. p. 107 ~ 108°C.

【0090】5) 5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - フェニルベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例 77)

5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - ニトロアニリン 0.5 g (0.00122 mol) 及びピリジン 0.25 ml をクロロホルム 4 ml に加えて溶液とし、攪拌下ベンゾイルクロリド 0.182 g (0.00128 mol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、黄色結晶 0.539 g を得た。得られた黄色結晶を酢酸 2 ml に溶解し、鉄粉 0.349 g (0.00624 mol) を加えて懸濁液とし、85°C にて 10 分間攪拌した。その後、エタノールを加えてセライト濾過し、減圧下溶媒除去した。得られた残渣にトルエン 10 ml を加えて溶液とし、パラトルエンスルホン酸 1 水和物 0.06 g

(0.000312 mol) を加えてジーンスターク装置にて 6 時間還流下攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水 10 ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル - ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の 5 - (3 - クロロフェニルスルフェニル) - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - フェニルベンズイミダゾール 0.243 g (48%) を得た。

m. p. 161 ~ 162°C.

【0091】製造例 78

5 - {4 - (2 - カルボキシエチルフェニル) スルフェニル} - 6 - メトキシ - 2 - フェニルベンズイミダゾール

60% 水素化ナトリウム 32.0 g (0.801 mol) をメタノール 530 ml に加えて溶液とし、氷冷下 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン 85.0 g (0.5

34 mmol) を0.5時間かけて加え、更に室温にて2時間攪拌した。その後、反応液に水500 mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶に鉄粉237.0 g (4.24 mmol)を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液160 ml (0.16 mmol)を加え、85℃にて50分間加熱攪拌した。反応液を50℃まで冷却後、酢酸エチル500 mlを加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液に室温にてトリエチルアミン53.6 g (0.53 mmol)を加え、無水酢酸54.1 g (0.53 mmol)を20分間かけて加え、更に20分間攪拌した。その後、反応液を水及び飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸530 mlに加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸33.4 g (0.53 mmol)を20分間かけて加え、更に20分間攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水750 mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶37.9 gを得た。得られた黄色結晶4 g及び4-メルカプトヒドロシンナミックアシッド2.77 g (0.0152 mmol)をイソプロパノール40 mlに加えて懸濁液とし、6.25規定水酸化ナトリウム水溶液5.8 ml (0.0289 mmol)を加え、60℃にて3時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水20 mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶7.11 gを得た。得られた黄色結晶を酢酸70 mlに溶解し、鉄粉5.1 g (0.0928 mmol)を加えて懸濁液とし、85℃にて15分間攪拌した。その後、110℃に昇温して更に2時間攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水及び酢酸エチルを10 mlずつ加え、セライト濾過し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶をジメチルスルホキシド-水にて再結晶して無色結晶の5-[4-(2-カルボキシエチルフェニル)スルフェニル]-6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾール4.30 g (77%)を得た。

m. p. 測定不能。

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.55 (t, 3H, J=7 Hz)、2.85 (t, 2H, J=7 Hz)、3.90 (s, 3H)、7.22~7.40 (m, 4H)、7.06 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.47~7.72 (m, 3H)、8.09~8.25 (m, 2H)。

#### 【0092】製造例79

5-[4-{2-(4-ジフェニルメチルピペラジノカルボニル)エチル}フェニルスルフェニル]-6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾール

製造例78で得られた5-[4-(2-カルボキシエチルフェニル)スルフェニル]-6-メトキシ-2-フェ

ニルベンズイミダゾール1 g (0.00247 mmol)及び1-ジフェニルメチルピペラジノ0.623 g

(0.00247 mmol)をクロロホルム30 mlに加えて溶液とし、ウォーターソルブルカルボジイミド0.507 g (0.00264 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。その後、水10 ml及び6.25規定水酸化ナトリウム水溶液0.5 mlを加え、クロロホルムで抽出し、水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール10:1)で精製して褐色油状物質の5-[4-{2-(4-ジフェニルメチルピペラジノカルボニル)エチル}フェニルスルフェニル]-6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾール1.05 g (67%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.58

(t, 2H, J=7 Hz)、2.93 (t, 2H, J=7 Hz)、3.35~3.50 (m, 4H)、3.52~3.68 (m, 4H)、3.90 (s, 3H)、7.05~7.55 (m, 21H)、7.92~8.03 (m, 2H)。

#### 【0093】製造例80

6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-メチルスルフィニルベンズイミダゾール

製造例75-5)の方法で得た6-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-フェニルベンズイミダゾール0.2 g (0.00591 mmol)をクロロホルム2 mlに加えて溶液とし、攪拌下0℃にてメタクロ過安息香酸0.107 g (0.00621 mmol)を徐々に加え、30分間攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4 mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール10:1)で精製して褐色油状物質の6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-メチルスルフィニルベンズイミダゾール0.210 g (93%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25~2.15 (m, 10H)、2.87 (s, 3H)、4.32~4.48 (m, 1H)、7.31 (br. s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.42~7.62 (m, 2H)、8.20~8.31 (m, 2H)、8.42 (s, 1H)、12.32 (br. s, 1H)。

#### 【0094】製造例81~84

2-フェニル-5-スルフィニルベンズイミダゾール化合物

製造例80で用いた6-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフェニル-2-フェニルベンズイミダゾールの代わりに製造例76~79の方法で得た5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニルベンズイミダゾール、5-(3-クロロ

フェニルスルフェニル) - 6 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2-フェニルベンズイミダゾール、5-[4-(2-カルボキシエチルフェニル)スルフェニル] - 6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾールまたは5-[4-{2-(4-ジフェニルメチルピペラジノカルボニル)エチル}フェニルスルフェニル] - 6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾールを用い、製造例80の方法に準拠して酸化し、表1の製造例81~84に示す2-フェニル-5-スルフィニルベンズイミダゾール化合物を得た。

【0095】製造例85

5-[4-{2-(4-ジフェニルメチルピペラジノカルボニル)エチル}フェニルスルフェニル] - 6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾール2塩酸塩製造例79の方法で得た5-[4-{2-(4-ジフェニルメチルピペラジノカルボニル)エチル}フェニルスルフェニル] - 6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾール0.31g (0.000473mol)を酢酸エチル6mlに加えて溶液とし、4規定塩酸酢酸エチル溶液0.26ml (0.00104mol)を徐々に加え、30分間攪拌した。その後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチル及びノルマルヘキサンで順に洗浄して無色結晶の5-[4-{2-(4-ジフェニルメチルピペラジノカルボニル)エチル}フェニルスルフェニル] - 6-メトキシ-2-フェニルベンズイミダゾール2塩酸塩0.31g (95%)を得た。

m. p. 測定不能。

NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.55~4.40 (m, 12H)、3.90 (s, 3H)、5.50 (s, 1H)、7.20~7.50 (m, 10

H)、7.58~7.65 (m, 2H)、7.65~7.72 (m, 3H)、7.90 (br. d, 3H, J=7Hz)、8.10 (s, 1H)、8.26~8.35 (m, 2H)、12.48 (br. s, 1H)。

【0096】製造例86

6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-メチルスルホニルベンズイミダゾール

製造例80の方法で得た6-シクロヘキシルオキシ-5-メチルスルフィニル-2-フェニルベンズイミダゾール0.15g (0.000330mol)をクロロホルム10mlに加えて溶液とし、攪拌下0℃にてメタクロ過安息香酸0.17g (0.000990mol)を加え、30分間攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンで再結晶して無色結晶の6-シクロヘキシルオキシ-2-フェニル-5-メチルスルホニルベンズイミダゾール0.094g (61%)を得た。

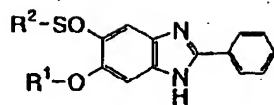
m. p. 測定不能

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.18~1.93 (m, 10H)、4.19 (m, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.33~8.12 (m, 9H)、8.42 (s, 1H)

製造例81~84で得られた化合物の構造式、融点、NMR測定値を表9に示す。

【0097】

【表9】



製造例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C)	再結晶溶媒
81			231-232	酢酸エチル
82			205-206	酢酸エチル- nヘキサン
83	CH <sub>3</sub>		測定不能 <sup>*1</sup>	ジエチルエーテル- nヘキサン
84	CH <sub>3</sub>		測定不能 <sup>*2</sup>	ヘキサン洗浄

\*1: NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.35-2.63 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, J=7.0Hz), 3.82 (s, 3H), 7.20 (br.s, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.49-7.72 (m, 6H), 7.81 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H, J=7.0Hz, 2.0Hz)

\*2: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20-2.40 (m, 4H), 2.45 (t, 3H, J=7.0Hz), 2.87 (t, 2H, J=7.0Hz), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 7.05-7.45 (m, 17H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.98-8.12 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)

#### 【0098】製造例 87

2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフェニル  
ベンズイミダゾール

1) 5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド

60%水素化ナトリウム32.0g (0.801mol)をメタノール530mlに加えて溶液とし、氷冷下3, 4-ジフルオロニトロベンゼン85.0g (0.534mol)を0.5時間かけて加え、更に室温にて2時間攪拌した。その後、反応液に水500mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶に鉄粉237.0g (4.24mol)を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液160ml (0.16mol)を加え、85℃にて50分間加熱攪拌した。反応液を50℃まで冷却後、酢酸エチル500mlを加え、不溶物をセライト濾

去した。得られた濾液に室温にてトリエチルアミン53.6g (0.53mol)を加え、無水酢酸54.1g (0.53mol)を20分間かけて加え、更に20分間攪拌した。その後、反応液を水及び飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸530mlに加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸33.4g (0.53mol)を20分間かけて加え、更に20分間攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水750mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶の5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド104g (85%)を得た。  
m. p. 166~168℃.

【0099】2) 4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリン  
5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリ

ド3.0g (0.013mol)をイソプロパノール50mlに加えて溶液とし、15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液7.5ml (0.016mol)及び6.25規定水酸化ナトリウム水溶液3.2mlを加え、60℃にて2時間加熱撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、析出物を濾取し、水洗浄し、乾燥して橙色結晶の4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリン2.9g (98%)を得た。

m. p. 174~176℃.

【0100】3) 2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフェニルベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例87)

4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリン1g (0.00470mol)及びピリジン0.6ml (0.00700mol)をクロロホルム20mlに加えて溶液とし、撹拌下室温にてフェニルアセチルクロリド0.00105g (0.00700mol)を加え、10時間撹拌した。その後、反応液に水20mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び3規定塩酸水溶液で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、黄色結晶0.950gを得た。得られた黄色結晶を酢酸30mlに溶解し、鉄粉0.880g (0.0157mol)を加えて懸濁液とし、85℃にて15分間撹拌した。その後、110℃に昇温して更に3時間撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水及びクロロホルムを30mlづつ加え、セライト濾過し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して粗結晶を得た。これをアセトンにて再結晶して無色結晶の2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフェニルベンズイミダゾール0.240g (19%)を得た。

m. p. 142~143℃.

【0101】製造例88

2-ベンジル-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

1) 4-メトキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン

製造例87-1)の方法で得た5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリド53.5g (0.181mol)及び4-メルカプトピリジン24.1g (0.217mol)をイソプロパノール360mlに加えて懸濁液とし、6.8規定水酸化ナトリウム水溶液100ml (0.682mol)を加え、60℃にて3時間加熱撹拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水500mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して橙色結晶の4-メトキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン44.8g (72%)を得た。

m. p. 199~201℃

【0102】2) 2-ベンジル-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例88)

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに4-メトキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-ベンジル-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 176~178℃ (酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0103】製造例89

2-ベンジル-6-イソプロピルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

1) 5-フルオロ-4-イソプロピルオキシ-2-ニトロアセトアニリド

製造例87-1)で用いたメタノールの代わりにイソプロパノールを用い、製造例87-1)の方法に準拠してエーテル化・還元・アセチル化・ニトロ化することにより、5-フルオロ-4-イソプロピルオキシ-2-ニトロアセトアニリドを得た。

m. p. 69~70℃.

【0104】2) 4-イソプロピルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン

製造例88-1)で用いた5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリドの代わりに5-フルオロ-4-イソプロピルオキシ-2-ニトロアセトアニリドを用い、製造例88-1)の方法に準拠してチオエーテル化することにより、4-イソプロピルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを得た。

m. p. 134.5~136℃.

【0105】3) 2-ベンジル-6-イソプロピルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例89)

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに4-イソプロピルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-ベンジル-6-イソプロピルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (d, 6H, J=6Hz)、4.29 (s, 2H)、4.46 (m, 1H)、6.90 (m, 2H)、7.20~7.45 (m, 5H)、7.50 (br. s, 1/2H)、7.92 (br. s, 1/2H)、8.26 (m, 2H)。



【0106】製造例90

2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-シクロヘキシルスルフェニルベンズイミダゾール

1) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム37.7g (0.943mol) をテトラヒドロフラン1600mlに加えて懸濁液とし、室温にてシクロヘキサノール94.4g (0.943mol) を加え、1時間攪拌した。次に3, 4-ジフルオロニトロベンゼン100g (0.629mol) を1.5時間かけて加え、更に2.5時間攪拌した。その後、反応液をノルマルヘキサンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ノルマルヘキサン：酢酸エチル=50：1）で精製して黄色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン125.8g (84%)を得た。

m. p. 44~45℃.

【0107】2) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン78.9g (0.330mol) に鉄粉82.9g

(1.484mol) を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液140ml (0.099mol) を加え、85℃にて3.5時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸エチル200mlを加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソプロパノール330mlを加えて溶液とし、氷冷下無水酢酸40.4g (0.396mol) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。その後、反応液に水500mlを加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド61.8g (74.5%)を得た。

m. p. 123.5~124.5℃.

【0108】3) 4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド54.5g (0.217mol) を酢酸220mlに加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸14.3g (0.227mol) を15分間かけて加え、更に5分間攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水300mlを加え、析出物を濾取し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して黄色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド58.7g (92%)を得た。

m. p. 120~121.5℃.

【0109】4) 4-シクロヘキシルオキシ-5-シク

ロヘキシルスルフェニル-2-ニトロアニリン

製造例88-1) で用いた5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリドの代わりに4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリドを、4-メルカプトピリジンの代わりにシクロヘキシルメルカプタンをそれぞれ用い、製造例88-1)の方法に準拠してチオエーテル化することにより、4-シクロヘキシルオキシ-5-シクロヘキシルスルフェニル-2-ニトロアニリンを得た。

m. p. 123.5~124℃ (イソプロパノールにて再結晶)。

【0110】5) 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-シクロヘキシルスルフェニルベンズイミダゾール（本発明の化合物：製造例90）

製造例87-3) で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに4-シクロヘキシルオキシ-5-シクロヘキシルスルフェニル-2-ニトロアニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-シクロヘキシルスルフェニルベンズイミダゾールを得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20~2.18 (m, 20H)、3.20 (m, 1H)、4.22 (s, 2H)、4.22 (m, 1H)、7.00 (br. s, 1H)、7.26~7.41 (m, 5H)、7.52 (br. s, 1H)。

【0111】製造例91

5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-2-ノルマルヘキシルベンズイミダゾール

1) 5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアニリン

製造例88-1) で用いた5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリドの代わりに4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリドを、4-メルカプトピリジンの代わりに3-クロロチオフェノールをそれぞれ用い、製造例2-1)の方法に準拠してチオエーテル化することにより、5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアニリンを得た。

m. p. 120~120.5℃ (イソプロパノールにて再結晶)。

【0112】2) 5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-2-ノルマルヘキシルベンズイミダゾール（本発明の化合物：製造例91）  
製造例87-3) で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、

5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-2-ノルマルヘキシルベンズイミダゾールを得た。

m. p. 74~75℃ (ジエチルエーテル-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0113】製造例92

6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

1) 4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン

製造例88-1)で用いた5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリドの代わりに5-フルオロ-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアセトアニリドを用い、製造例88-1)の方法に準拠してチオエーテル化することにより、4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを得た。

m. p. 87~89℃

【0114】2) 6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例92)

4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリン1g (0.00289mol)に鉄粉1.94g (0.0347mol)を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液0.87ml (0.000870mol)と少量のイソプロパノールを加え、85℃にて30分間加熱攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、酢酸エチル10mlを加え、セライト濾過し、減圧下溶媒除去して油状物質を得た。これにオルトギ酸トリエチル0.158g (0.00107mol)を加え、100℃にて3時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温に戻し、水5mlを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順に洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して黄色油状物質の6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール0.433g (46%)を得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12~1.80 (m, 10H)、4.41 (br. s, 1H)、6.93 (br. d, 2H, J=4.5Hz)、7.32 (br. s, 1H)、7.81 (br. s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.28 (br. d, 2H, J=4.5Hz)。

【0115】製造例93

6-シクロヘキシルオキシ-2-メチル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに製造例92

-1)で得た4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを、フェニルアセチルクロリドの代わりにアセチルクロリドをそれぞれ用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、6-シクロヘキシルオキシ-2-メチル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08~1.87 (m, 10H)、2.60 (s, 3H)、4.22 (br. s, 1H)、6.92 (br. d, 2H, J=5.5Hz)、7.11 (br. s, 1H)、7.72 (br. s, 1H)、8.27 (br. d, 2H, J=5.5Hz)。

【0116】製造例94

2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに製造例92-1)で得た4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 157~159℃ (酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0117】製造例95

6-シクロヘキシルオキシ-2-フェネチル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに製造例92-1)で得た4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを、フェニルアセチルクロリドの代わりに2-フェニルプロピオニルクロリドを用い、製造例1-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、6-シクロヘキシルオキシ-2-フェネチル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 131.5~132℃ (酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0118】製造例96

2-(4-N-アセチルピペリジン)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに製造例92-1)で得た4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルスルフェニル)アニリンを、フェニルアセチルクロリドの代わりに4-N-アセチルピペリジンカルボニルクロリドを用い、製造例87-3)の方

法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-(4-N-アセチルピペリジニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾールを得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20~2.20 (m, 10H)、2.18 (s, 3H)、3.27 (t, 2H, J=12Hz)、3.82 (t, 2H, J=12Hz)、3.98 (d, 2H, J=12Hz)、4.22 (m, 1H)、4.66 (d, 2H, J=12Hz)、6.94 (d, 2H, J=6Hz)、7.20 (br. s, 1H)、7.70 (br. s, 1H)、8.26 (d, 2H, J=6Hz)。

#### 【0119】製造例97

2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニルベンズイミダゾール  
1) 4-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニル-2-ニトロアニリン

製造例88-1)で用いた5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリドの代わりに5-フルオロ-4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロアセトアニリドを、4-メルカプトピリジンの代わりにチオグリコール酸エチルをそれぞれ用い、製造例88-1)の方法に準拠してチオエーテル化することにより、4-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニル-2-ニトロアニリンを得た。

m. p. 106.5~109℃ (酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0120】2) 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニルベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例97)

製造例87-3)で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに4-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニル-2-ニトロアニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニルベンズイミダゾールを得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (t, 3H, J=7Hz)、1.25~2.05 (m, 10H)、3.64 (s, 3H)、4.10 (q, 2H, J=7Hz)、4.19 (s, 2H)、4.28 (m, 1H)、7.02 (s, 1H)、7.20~7.40 (m, 5H)、7.53 (s, 1H)。

#### 【0121】製造例98

2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-カルボキシメチルスルフェニルベンズイミダゾール

製造例97の方法で得た本発明の化合物である2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニルベンズイミダゾール1.1g

(0.00260mol)をテトラヒドロフラン6ml及びエタノール3mlに溶解して溶液とし、1規定水酸化ナトリウム水溶液3ml (0.003mol)を加え、室温で5分間攪拌した。その後、3規定塩酸水溶液2mlを加えて中和し、水10mlを加え、デカンテーションによって水層を除去し、沈殿していた油状物質を得た。これに酢酸エチル10mlを加え、軽く加熱して溶液とし、室温まで冷却して析出した結晶を濾過し、無色結晶を得た。これを酢酸エチルで洗浄して無色結晶の2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-カルボキシメチルスルフェニルベンズイミダゾール0.62g (60%)を得た。

m. p. 204~205℃ (酢酸エチルにて洗浄)。

#### 【0122】製造例99

2-ベンジル-5-シクロヘキシルスルフェニル-6-(3-フルオロフェノキシ)ベンズイミダゾール

1) 4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロアセトアニリド

3-フルオロフェノール25g (0.223mol)及び水酸化ナトリウム8.9g (0.223mol)を水450mlに加えて溶液とし、3,4-ジフルオロニトロベンゼン23.7g (0.149mol)を加え、攪拌下2時間加熱還流した。その後、反応液を室温に戻し、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶に鉄粉68.1g

(1.218mol)を加えて混合物とし、1規定塩化アンモニウム水溶液38ml (0.038mol)を加え、85℃にて45分間加熱攪拌した。反応液を50℃まで冷却後、イソプロパノール130mlを加え、不溶物をセライト濾去した。得られた濾液にさらにイソプロパノール260mlを加え、室温にて無水酢酸14.3g (0.140mol)を3分間かけて加え、更に7分間攪拌した。その後、反応液に水650mlを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸100mlに加えて溶液とし、60℃にて発煙硝酸6.5g (0.104mol)を20分間かけて加え、更に45分間攪拌した。その後、反応液を室温まで戻し、水200mlを加え、析出物を濾取した。これを水洗浄し、乾燥して黄色結晶の5-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロアセトアニリド25.7g (84%)を得た。

m. p. 116~118℃ (ジクロロメタン-ノルマルヘキサンにて再結晶)。

【0123】2) 5-シクロヘキシルスルフェニル-4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロアニリン

製造例88-1)で用いた5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアセトアニリドの代わりに5-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロアセトア

ニリドを、4-メルカプトピリジンの代わりにシクロヘキシルメルカプタンをそれぞれ用い、製造例88-1)の方法に準拠してチオエーテル化することにより、5-シクロヘキシルスルフェニル-4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロアニリンを得た。

m. p. 159. 5~160. 5℃ (イソプロパノール-水にて再結晶)。

【0124】3) 2-ベンジル-5-シクロヘキシルスルフェニル-6-(3-フルオロフェノキシ)ベンズイミダゾール (本発明の化合物: 製造例99)

製造例87-3) で用いた4-メトキシ-5-メチルスルフェニル-2-ニトロアニリンの代わりに5-シクロヘキシルスルフェニル-4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロアニリンを用い、製造例87-3)の方法に準拠してアシル化・還元・環化することにより、2-ベンジル-5-シクロヘキシルスルフェニル-6-(3-フルオロフェノキシ)ベンズイミダゾールを得た。

m. p. 157~159℃ (酢酸エチルにて再結晶)。

【0125】製造例100

2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフィニルベンズイミダゾール

製造例88-2)の方法で得た2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフェニルベンズイミダゾール0.175g (0.00600mol) をクロロホルム10mlに加えて溶液とし、攪拌下0℃にてメタクロ過安息香酸0.12g (0.00680mol) を徐々に加え、1時間攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶して無色結晶の2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフィニルベンズイミダゾール0.100g (49%)を得た。

m. p. 115~117℃.

【0126】製造例101~112

5-メチルスルフィニルベンズイミダゾール化合物

製造例100で用いた2-ベンジル-6-メトキシ-5-メチルスルフェニルベンズイミダゾールの代わりに製造例88~99の方法で得た2-ベンジル-6-メトキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-イソプロピルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-

-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-シクロヘキシルスルフェニルベンズイミダゾール、5-(3-クロロフェニルスルフェニル)-6-シクロヘキシルオキシ-2-ノルマルヘキシルベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-メチル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、6-シクロヘキシルオキシ-2-フェネチル-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-(4-N-アセチルピペリジニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフェニル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルスルフェニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-カルボキシメチルスルフェニルベンズイミダゾールまたは2-ベンジル-6-(3-フルオロフェノキシ)-5-シクロヘキシルスルフェニルベンズイミダゾールを用い、製造例100の方法に準拠して酸化し、表10の製造例101~112に示す5-メチルスルフィニルベンズイミダゾール化合物を得た。

【0127】製造例113

6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ピペリジニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール塩酸塩

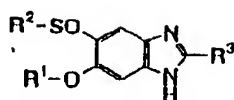
製造例109の方法で得た2-(4-N-アセチルピペリジニル)-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール0.300g (0.00640mol) を6規定塩酸水溶液に溶解し、攪拌下6時間加熱還流した。その後、反応液を室温まで戻し、減圧下溶媒除去し、得られた粗結晶をメタノール-イソプロパノールにて再結晶して無色結晶の6-シクロヘキシルオキシ-2-(4-ピペリジニル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール塩酸塩0.23g (78%)を得た。

m. p. 234℃で分解 (メタノール-イソプロパノールにて再結晶)

製造例101~112で得られた化合物の構造、融点およびNMR値を表10に示す。

【0128】

【表10】



製造例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 (°C)	再結晶溶媒
101	CH <sub>3</sub>			176-178	酢酸エチル- nヘキサン
102				オイル <sup>*1</sup>	—
103				172-173.5	酢酸エチル
104				オイル <sup>*2</sup>	—
105			H	オイル <sup>*3</sup>	—
106			CH <sub>3</sub>	オイル <sup>*4</sup>	—
107				147-148	酢酸エチル
108				222-223	メタノール
109				オイル <sup>*5</sup>	—
110				オイル <sup>*6</sup>	—
111				198.5-199.5	水
112				180-181.5	酢酸エチル- nヘキサン

\*1: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (d, 6H, J=6Hz), 4.25 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.50-7.96 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.65 (m, 2H)

\*2: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (t, 3H, J=7Hz), 1.00-2.10 (m, 18H), 2.81 (t, 2H, J=7Hz), 4.12-4.40 (m, 1H), 7.15 (br.s, 1H), 7.34 (t, 1H, J=6Hz), 7.40 (d, 1H, J=7Hz, 1Hz), 7.82 (d, 1H, J=7Hz, 1Hz), 7.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.38 (br.s, 1H)

\*3: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-2.12 (m, 10H), 4.40 (br.s, 1H), 7.21 (br.s, 1H), 7.69 (br.d, 2H, J=5.5Hz), 8.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.67 (br.d, 2H, J=5.5Hz)

\*4: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-2.16 (m, 10H), 2.65 (s, 3H), 4.37 (br.s, 1H), 7.11 (br.s, 1H), 7.68 (br.d, 2H, J=5.5Hz), 8.04 (s, 2H), 8.68 (br.d, 2H, J=5.5Hz)

\*5: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28-2.24 (m, 10H), 2.18 (s, 3H), 2.81 (t, 2H, J=12Hz), 3.24 (t, 2H, J=12Hz), 3.88 (d, 2H, J=12Hz), 4.38 (br.s, 1H), 4.68 (d, 2H, J=12Hz), 7.20 (s, 2H), 7.65 (br.s, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.68 (br.s, 2H)

\*6: NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (t, 3H, J=7Hz), 1.30-2.10 (m, 10H), 3.64 (d, 1H, J=13Hz), 4.12 (d, 1H, J=13Hz), 4.16 (q, 2H, J=7Hz), 4.28 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 7.25 (br.s, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 7.95 (br.s, 1H)

#### 【0129】製造例114

2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

a) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム 37gを含むテトラヒドロフラン 1.3L懸濁液にシクロヘキサノール 94gを加え、室温で1時間攪拌した。次いで氷冷下3, 4-ジ

フルオロニトロベンゼン 100gを3時間かけて加え、同温度で3.5時間、室温で12時間攪拌した。反応液に3規定塩酸を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、抽出液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=50:1）で精製することにより、黄色結晶の4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオ

ロニトロベンゼン 79 g (52%)を得た。

融点: 44~45℃。

【0130】b) 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド

4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン 79 g、鉄粉 83 g 及び塩化アンモニウム 5.3 g を含む水溶液 100 ml の混合物を 85℃で 3.5 時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチル 200 ml を加えた不溶物をセライト濾去した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロピルアルコール 330 ml に溶解し、氷冷下無水酢酸 40 g を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液に水 500 ml を加え、析出物を濾取した。得られた結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド 62 g (75%) を得た。

融点: 123.5~124.5℃。

【0131】c) 4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 4-シクロヘキシルオキシ-3-フルオロアセトアニリド 54.5 g を含む酢酸 220 ml 溶液に 60℃で加熱撹拌下発煙硝酸

14 g を 15 分間かけて加え、5 分間撹拌した。反応液を室温に戻し、水 300 ml を加え、析出物を濾取した。得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の 4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 59 g (92%) を得た。

融点: 120~121.5℃。

【0132】d) 4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルチオ)アニリン

4-シクロヘキシルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロアセトアニリド 59 g、4-メルカプトピリジン 12 g、20% 水酸化ナトリウム水溶液 42 ml、及びイソプロパノール 300 ml を 60℃で 3 時間撹拌した。水 200 ml を加えた後一晩放置して生じた沈殿を濾取し、水で洗浄した。得られた粗生成物をアセトンで再結晶し赤色結晶の 4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルチオ)アニリン 21 g (61%) を得た。

融点: 171~171.5℃。

【0133】e) 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルチオ)ベンズイミダゾール 4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-(4-ピリジルチオ)アニリン 50 g (145 mmol) をクロロホルム 100 ml に加えて溶液とし、撹拌下室温にてフェニルアセチルクロリド 34 g (217 mmol)、次いでトリエチルアミン 30 ml (217 mmol) を加え、1 時間撹拌した。その後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して 4-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロ-5-ピリジルチオ、*N*-フェニルアミド 90 g を得た。得られたアミドを酢酸 500 ml に溶解し、鉄粉 49 g (870 mmol) を加えて懸濁液とし、80℃にて 1 時間撹拌した。その後、130℃に昇温して更に 2 時間撹拌した。その後、セライト濾過し、酢酸エチルで洗浄後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液 酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:5)にて精製して白色結晶の 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルチオ)ベンズイミダゾール 45 g (75%) を得た。

融点: 147~148℃。

【0134】製造例 115

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルチオ)ベンズイミダゾール 10 g (24 mmol)、及び、*m*-クロロ過安息香酸 6 g (36 mmol) をクロロホルム 40 ml に溶解し氷冷下撹拌した。1 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮して得た粗生成物を酢酸エチル-ノルマルヘキサンにて再結晶し、2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾールを 9 g (94%) 得た。

融点: 157~159℃。

【0135】製造例 116、製造例 117

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g (0.23 mmol) と炭酸カリウム 35 mg (0.25 mmol) をアセトン 5 ml に懸濁させ、プロピルプロマイド 23  $\mu$ l (0.25 mmol) を室温下加え、一晩撹拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた粗混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 クロロホルム: メタノール=10:1)で分離、精製して黄色アモルファスの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-メトキシメチル-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 44 mg (40%) (製造例 116)、及び、黄色アモルファスの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-メトキシメチル-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 31 mg (28%) (製造例 117) を得た。

製造例 116

質量分析値 (m/z) : 474 (MH<sup>+</sup>) .

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 0.90(3H, t, J=8Hz), 1.00-2.10(10H, m), 3.98(2H, t, J=8Hz), 4.20-4.42(1H, m), 4.25(2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.70(2H, d, J=5Hz), 7.80(1H, s), 8.65(2H, d, J=5Hz)

製造例 117

質量分析値 (m/z) : 474 (MH<sup>+</sup>) .

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 0.93(3H, t, J=8Hz), 1.20-2.20(10H, m), 3.90(2H, t, J=8Hz), 4.20-4.45(1H, m), 4.230(2H, s), 7.18-7.40 (6H, m), 7.70(2H, d, J=5Hz), 8.20(1H, s), 8.50-8.80(2H, br)

【0136】製造例 118、製造例 119

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル) スルフィニルベンズイミダゾール 1.0g (2.3mmol) と水素化ナトリウム 100mg (2.5mmol) をテトラヒドロフラン 10ml に懸濁させ、メトキシメチルクロライド 192μl (2.5mmol) を室温下に加え、一晚攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた粗混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で分離、精製して褐色アモルファスの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-プロピル-6-(4-ピリジルスルフィニル) ベンズイミダゾール 600mg (55%) (製造例 118)、及び、褐色アモルファスの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-プロピル-5-(4-ピリジルスルフィニル) ベンズイミダゾール 480mg (44%) (製造例 119) を得た。

製造例 118

質量分析値 (m/z) : 476 (MH<sup>+</sup>) .

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.00-2.25(10H, m), 3.20(3H, s), 4.25-4.45(1H, m), 4.35(2H, s), 5.20-5.40(2H, m), 7.20-7.35(6H, m), 7.60(2H, d, J=5Hz), 7.92(1H, s), 8.68(2H, d, J=5Hz)

製造例 119

質量分析値 (m/z) : 476 (MH<sup>+</sup>) .

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.20-2.10(10H, m), 3.10(3H, s), 4.30-4.45(1H, m), 4.35(2H, s), 5.25(2H, s), 6.88(1H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 7.65-7.75(2H, br), 8.22(1H, s), 8.60-8.80(2H, br)

【0137】製造例 120、製造例 121

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル) ベンズイミダゾール 0.1g (0.23mmol) と炭酸カリウム 63mg (0.46mmol) をジメチルホルムアミド 5ml に懸濁させ、2-クロロ

メチルキノリン塩酸塩 54mg (0.25mmol) を室温下に加え、一晚攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた粗混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で分離、精製して無色アモルファスの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル) -1-(2-キノリノメチル) ベンズイミダゾール 30mg (23%) (製造例 120)、及び、無色アモルファスの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル) -1-(2-キノリノメチル) ベンズイミダゾール 60mg (45%) (製造例 121) を得た。

製造例 120

質量分析値 (m/z) : 574 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.20-2.10(10H, m), 4.30-4.45(1H, m), 4.55(2H, s), 5.55(2H, s), 6.70(1H, d, J=5Hz), 7.10-7.25(5H, m), 7.30(1H, s), 7.52-7.62(3H, m), 7.70-7.80(2H, m), 7.88(1H, s), 7.95(1H, d, J=5Hz), 8.00-8.10(1H, m), 8.60 (2H, d, J=5Hz)

製造例 121

質量分析値 (m/z) : 574 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.10-2.10(10H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.35(2H, s), 5.45(2H, s), 6.48(1H, d, J=5Hz), 7.10-7.30(5H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.65(2H, d, J=4Hz), 7.70-7.80(2H, m), 7.85-7.95(1H, m), 8.00-8.07(1H, m), 8.22(1H, s), 8.65(2H, d, J=4Hz).

【0138】製造例 122、製造例 123

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル) ベンズイミダゾール 0.1g (0.23mmol)、炭酸カリウム 39mg (0.25mmol)、4-プロモメチル安息香酸メチル 38μl (0.25mmol) 及び、アセトン 5ml を用い実施例 1、2 と同様な方法を用いて黄色アモルファスの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(4-カルボメトキシベンジル) -6-(4-ピリジルスルフィニル) ベンズイミダゾール 40mg (30%) (製造例 122)、及び、黄色アモルファスの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(4-カルボメトキシベンジル) -5-(4-ピリジルスルフィニル) ベンズイミダゾール 73mg (55%) (製造例 123) を得た。

製造例 122

質量分析値 (m/z) : 580 (MH<sup>+</sup>) .

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.20-2.15(10H, m), 3.90(3H, s), 4.05-4.30(2H, m), 4.3

0-4.50 (1H, m), 5.18-5.40 (2H, m), 5.18-5.40 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8Hz), 7.10-7.30 (6H, m), 7.60 (2H, d, J=5Hz), 7.70 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 8.62 (2H, d, J=5Hz)

#### 製造例 1 2 3

質量分析値 (m/z) : 580 (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-1.90 (10H, m), 3.90 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 4.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.15-7.30 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=5Hz), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, s), 8.62 (2H, d, J=5Hz).

#### 【0139】製造例 1 2 4、製造例 1 2 5

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g (0.23mmol)、炭酸カリウム 35 mg (0.25mmol)、4-メトキシベンジルククロライド 39 μl (0.25mmol) 及び、アセトン 5 ml を用い製造例 1 1 6、1 1 7 と同様な方法を用いて黄色アモルファスの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 12 mg (9%) (製造例 1 2 4)、及び、黄色アモルファスの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 10 mg (8%) (実施例 1 2 5) を得た。

#### 製造例 1 2 4

質量分析値 (m/z) : 552 (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-2.10 (10H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 5.05-5.25 (2H, m), 6.75-6.90 (4H, m), 7.15-7.35 (6H, m), 7.60 (2H, d, J=5Hz), 7.75 (1H, s), 8.62 (2H, d, J=5Hz).

#### 製造例 1 2 5

質量分析値 (m/z) : 552 (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-2.05 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.10-4.40 (1H, m), 4.22 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.75-6.85 (4H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=5Hz), 8.20 (1H, s), 8.6 (2H, d, J=5Hz).

#### 【0140】製造例 1 2 6、製造例 1 2 7

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g (0.23mmol)、炭酸カリウム 35 mg (0.25mmol)、ベンジルブロマイド 30 μl (0.25mmol) 及び、アセトン 5 ml を用い実施例 1、2 と同様な方法を用いて無色アモルファスの 5-シクロヘキシルオキシ-1、2-ジベンジル-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 46 mg (38%) (実施例 1 1)、及

び、無色アモルファスの 6-シクロヘキシルオキシ-1、2-ジベンジル-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 73 mg (60%) (実施例 1 2) を得た。

#### 製造例 1 2 6

質量分析値 (m/z) : 522 (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-2.12 (10H, m), 4.18 (2H, d, J=5Hz), 4.36 (1H, sp, J=4Hz), 5.21 (2H, d, J=5Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 7.12-7.32 (9H, m), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (1H, s), 8.62 (2H, d, J=8Hz).

#### 製造例 1 2 7

質量分析値 (m/z) : (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-1.82 (10H, m), 4.36 (1H, sp, J=4Hz), 4.22 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.82-6.97 (8H, m), 7.15-7.34 (6H, m), 7.66 (2H, d, J=8Hz), 8.22 (1H, s), 8.62 (2H, d, J=8Hz).

#### 【0141】製造例 1 2 8、製造例 1 2 9

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g (0.23mmol)、水素化ナトリウム 10 mg (0.25mmol) 及び、メチルチオメチルククロライド 21 μl (0.25mmol) を用い製造例 1 1 8、1 1 9 と同様な方法を用いて褐色オイルの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-メチルチオメチル-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 55 mg (52%) (製造例 1 1 8)、及び、褐色オイルの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-メチルチオメチル-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 35 mg (33%) (製造例 1 1 9) を得た。

#### 製造例 1 1 8

質量分析値 (m/z) : 460 (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-2.05 (10H, m), 1.95 (3H, s), 4.30-4.42 (1H, m), 4.38 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.65 (2H, d, J=5Hz), 7.90 (1H, s), 8.65 (2H, d, J=5Hz).

#### 製造例 1 1 9

質量分析値 (m/z) : 460 (MH+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS 内部標準) :

δ : 1.20-2.20 (10H, m), 1.85 (3H, s), 4.30-4.43 (1H, m), 4.38 (2H, m), 4.90 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 7.70 (2H, d, J=5Hz), 8.20 (1H, s), 8.65 (2H, d, J=5Hz).

#### 【0142】製造例 1 3 0、製造例 1 3 1

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g



(0.23mmol)、水素化ナトリウム 10mg (0.25mmol)、及び、2-ブロモエチルエチルエーテル 28μl (0.25mmol)を用い製造例118、119と同様な方法を用いて黄色オイルの2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(2-エトキシエチル)-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 27mg (23%) (製造例130)、及び、黄色オイルの2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(2-エトキシエチル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 43mg (37%) (製造例131)を得た。

#### 製造例130

質量分析値 (m/z) : 504 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.05(3H, t, J=6Hz), 1.20-2.10(10H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.00-4.30(2H, m), 4.30-4.43(1H, m), 4.35(2H, m), 7.10-7.40(6H, m), 7.65(2H, d, J=5Hz), 7.80(1H, s), 8.65(2H, d, J=5Hz).

#### 製造例131

質量分析値 (m/z) : 504 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.05(3H, t, J=6Hz), 1.20-2.10(10H, m), 3.30(2H, q, J=6Hz), 3.35-3.40(2H, m), 4.10(2H, t, J=5Hz), 4.25-4.42(1H, m), 4.35(2H, s), 6.82(1H, s), 7.18-7.40(5H, m), 7.70(2H, d, J=5Hz), 8.20(1H, s), 8.65(2H, d, J=5Hz).

#### 【0143】製造例132

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1g (0.2mmol)、水素化ナトリウム 10mg (0.25mmol)、及び、プレニルプロマイド 29μl (0.25mmol)を用い製造例118、119と同様な方法を用いて黄色オイルの2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-プレニル-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 35mg (31%) (製造例132)を得た。

#### 製造例132

質量分析値 (m/z) : 500 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.20-2.10(10H, m), 1.63(3H, s), 1.75(3H, s), 4.20-4.40(1H, m), 4.30(2H, s), 4.50(2H, d, J=5Hz), 4.80-4.95(1H, m), 7.15-7.40(5H, m), 7.70(2H, d, J=6Hz), 8.26(1H, s), 8.65(2H, d, J=5Hz).

#### 【0144】製造例133、製造例134

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1g (0.2mmol)、水素化ナトリウム 10mg (0.25mmol)、及び、2-フェノキシエチルクロライド 39mg

(0.25mmol)に溶媒としてジメチルホルムアミド 1mlを追加し後は製造例118、119と同様な方法を用いて無色オイルの2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(2-フェノキシエチル)-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 27mg (21%) (製造例133)、及び、無色アモルファスの2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(2-フェノキシエチル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 42mg (33%) (製造例134)を得た。

#### 製造例133

質量分析値 (m/z) : 552 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.20-2.20(10H, m), 3.98-4.05(2H, m), 4.30-4.60(3H, m), 4.43(2H, s), 6.65-6.75(2H, m), 6.90-7.00(1H, m), 7.15-7.40(8H, m), 7.70(2H, d, J=5Hz), 7.97(1H, s), 8.60-8.75(2H, br).

#### 製造例134

質量分析値 (m/z) : 552 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.20-2.05(10H, m), 3.80-3.95(2H, m), 4.25-4.45(3H, m), 4.40(2H, s), 6.60-6.65(2H, m), 6.85(1H, s), 7.15-7.40(7H, m), 7.65(2H, d, J=5Hz), 8.20(1H, s), 8.55-8.80(2H, br).

#### 【0145】製造例135、製造例136

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 1g (2.3mmol)、水素化ナトリウム 100mg (2.5mmol)、及び、2-ピコリルクロライド塩酸塩 410mg (2.5mmol)に溶媒としてジメチルホルムアミドを追加し後は製造例118、119と同様な方法を用いて褐色オイルの2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(2-ピコリル)-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 300mg (25%) (製造例135)、及び、褐色オイルの2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(2-ピコリル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 810mg (68%) (製造例136)を得た。

#### 製造例135

質量分析値 (m/z) : 523 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>、TMS内部標準) :

δ : 1.00-2.15(10H, m), 4.20-4.50(1H, m), 4.30(2H, s), 5.38(2H, s), 6.58-6.65(1H, m), 7.10-7.30(7H, m), 7.40-7.55(1H, m), 7.65(2H, d, J=5Hz), 7.78(1H, s), 8.50-8.60(1H, m), 8.65(2H, d, J=5Hz).

#### 製造例136

質量分析値 (m/z) : 523 (MH+).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.20-2.50 (10H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.40-6.45 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.10-7.30 (6H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, s), 8.50-8.60 (1H, m), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

【0146】製造例 137、製造例 138

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g (0.23mmol)、水素化ナトリウム 10mg (0.25mmol)、及び、テトラヒドロフルフリルプロマイド 57mg (0.25mmol) を用い製造例 118, 119 と同様な方法を用いて褐色オイルの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)-1-テトラヒドロフルフリルベンズイミダゾール 50mg (42%) (製造例 137)、及び、褐色オイルの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-5-(4-ピリジルスルフィニル)-1-テトラヒドロフルフリルベンズイミダゾール 20mg (17%) (製造例 138) を得た。

製造例 137

質量分析値 ( $m/z$ ) : 516 (MH<sup>+</sup>).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.05-2.40 (10H, m), 3.60-4.50 (6H, m), 4.35 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15-7.35 (5H, m), 7.70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, s), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

製造例 138

質量分析値 ( $m/z$ ) : 516 (MH<sup>+</sup>).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.20-2.00 (10H, m), 3.90 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.20-4.35 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.00 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (5H, m), 7.70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, s), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

【0147】製造例 139、製造例 140

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 1.0 g (2.3mmol)、水素化ナトリウム 100mg (2.5mmol)、及び、4-メトキシフェナシルプロマイド 573mg (2.5mmol) を用い製造例 118, 119 と同様な方法を用いて赤色粉末の 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(4-メトキシフェナシル)-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 410mg (31%) (製造例 139)、及び、赤色粉末の 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(4-メトキシフェナシル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 320mg (24%) (製造例 140) を得た。

製造例 139

融点 : 138-143°C (CHCl<sub>3</sub>-IPE).

質量分析値 ( $m/z$ ) : 580 (MH<sup>+</sup>).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.20-2.15 (10H, m), 3.90 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.30-4.50 (1H, m), 5.35 (2H, s), 7.00 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (6H, m), 7.62 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

製造例 140

融点 : 201.5-210.5°C (CHCl<sub>3</sub>-IPE).

質量分析値 ( $m/z$ ) : (580MH<sup>+</sup>).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.20-2.00 (10H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.22-4.35 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.53 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10-7.38 (5H, m), 7.68 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

【0148】製造例 141、製造例 142

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1 g (0.23mmol)、水素化ナトリウム 10mg (0.25mmol)、及び、クロライド  $\mu$ 1 (mmol) を用い製造例 118, 119 と同様な方法を用いて無色アモルファスの 2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-(2-モリフォリノエチル)-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 50mg (13%) (製造例 141)、及び、無色アモルファスの 2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-(2-モリフォリノエチル)-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 20mg (5%) (製造例 142) を得た。

製造例 141

質量分析値 ( $m/z$ ) : 545 (MH<sup>+</sup>).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.20-2.20 (10H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.30-4.50 (1H, m), 4.35 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

製造例 142

質量分析値 ( $m/z$ ) : 545 (MH<sup>+</sup>).

核磁気共鳴スペクトル (CDC 13、TMS 内部標準) :

$\delta$  : 1.20-2.20 (10H, m), 2.10-2.50 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.20-4.45 (1H, m), 4.35 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

【0149】製造例 143、製造例 144

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 1.0 g

(2.3mmol)、水素化ナトリウム 110mg (2.8mmol)、及び、ヨウ化メチル 0.2ml (2.8mmol)を用い製造例118, 119と同様な方法を用いて白色粉末の2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-6-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 197mg (19%) (製造例143)、及び、白色粉末の2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 430mg (41%) (製造例144)を得た。

#### 製造例143

融点 : 87-89℃ (AcOEt-n-Hexane)。

質量分析値 (m/z) : 446 (MH+)。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

δ : 1.28-2.12(10H, m), 3.64(3H, s), 4.28(2H, s), 4.39(1H, m), 7.23(6H, m), 7.72(2H, br), 7.81(1H, s), 8.7(2H, br)。

#### 製造例144

質量分析値 (m/z) : 446 (MH+)。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

δ : 1.28-2.08(10H, m), 3.52(3H, s), 4.27(2H, s), 4.39(1H, m), 6.73(1H, s), 7.17-7.36(5H, m), 7.66(2H, m), 8.20(1H, s), 8.63(2H, br)。

【0150】製造例145、製造例146

2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-6-(4-

ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 0.1g (0.23mmol)、水素化ナトリウム 10mg (0.25mmol)、及び、イソプロピルブロマイド 27μl (0.25mmol)を用い製造例118, 119と同様な方法を用いて褐色アモルファスの2-ベンジル-5-シクロヘキシルオキシ-1-イソプロピル-6-(4-ピリジルスルフィニル)-1-イソプロピルベンズイミダゾール 50mg (44%) (製造例1450)、及び、褐色アモルファスの2-ベンジル-6-シクロヘキシルオキシ-1-イソプロピル-5-(4-ピリジルスルフィニル)ベンズイミダゾール 20mg (18%) (製造例146)を得た。

#### 製造例145

質量分析値 (m/z) : 488 (MH+)。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

δ : 0.70-1.00(6H, m), 1.00-2.40(11H, m), 3.85(2H, d, J=8Hz), 4.25-4.45(1H, m), 4.30(2H, s), 7.20-7.40(6H, m), 7.70(2H, d, J=5Hz), 7.80(1H, s), 8.65(2H, d, J=5Hz)。

#### 製造例146

質量分析値 (m/z) : 488 (MH+)。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

δ : 0.80-1.00(6H, m), 1.20-2.40(11H, m), 3.70(2H, d, J=8Hz), 4.20-4.45(1H, m), 4.25(2H, s), 6.70(1H, s), 7.18-7.40(5H, m), 7.70(2H, d, J=5Hz), 8.20(1H, s), 8.60-8.80(2H, br)。

#### フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>

A61K 31/44

31/495

31/535

C07D 401/12

401/14

405/14

409/14

識別記号

ADT

ABG

ABA

235

235

213

213

F I

A61K 31/44

31/495

31/535

C07D 401/12

401/14

405/14

409/14

タームコード (参考)

ADT

ABG

ABA

235

235

213

213

(72)発明者 中村 年男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC75

CC92 DD12 DD26 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 GA02

GA04 GA07 GA08 MA01 MA04

NA14 ZA97 ZB11 ZB13 ZB15

ZC41